



Počet hospitalizovaných pacientů s komplikovaným průběhem varicely na KIN FNHK v letech 2007–2016
Zdroj: AMIS, KIN FNHK

JE TŘEBA NEZAPOMÍNAT NA KOMPLIKACE VARICELY, KTERÉ MOHOU VÉST AŽ K HOSPITALIZACI PACIENTA

Z OBSAHU

JSOU PLANÉ NEŠTOVICE BĚŽNÉ ONEMOCNĚNÍ S NEKOMPLIKOVANÝM PRŮBĚHEM?

Varicela (plané neštovice) jsou akutním, vysoce infekčním, celosvětově rozšířeným onemocněním postihujícím převážně děti. Původcem je varicela-zoster virus patřící mezi alfa herpesviry...

CLOSTRIDIUM DIFFICILE A SOUČASNÉ POHLEDY NA LÉČBU A PREVENCI

Více než deset let se o klostridiové kolitidě hovoří jako o jedné z nejvýznamnějších celosvětových nálezů spojených se zdravotnickou péčí. Je známo, že hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj tohoto onemocnění je narušení rovnováhy střevní mikroflóry...

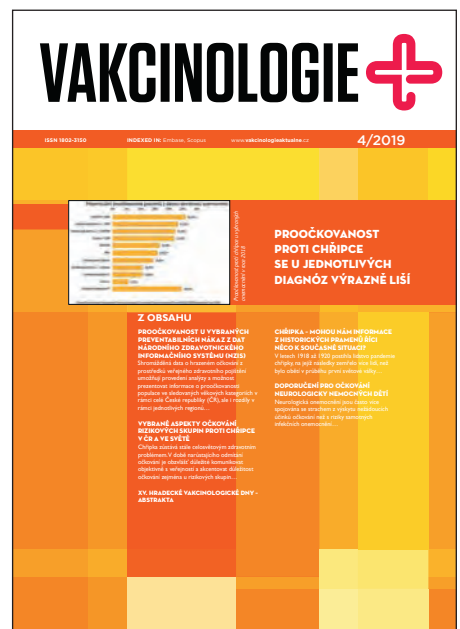
VÝSKYT A ŠÍŘENÍ NOVÉHO VIROVÉHO ONEMOCNĚNÍ SFTS V ČÍNĚ, JAPONSKU A KOREJI

V roce 2010 byl v Číně popsán nový virus s epidemickým potenciálem; virus SFTSV (Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus), patřící mezi fleboviry čeledi Bunyviridae. Je rozšířen v Číně, Severní i Jižní Koreji, Japonsku a nově byl zjištěn také ve Vietnamu...

HONBA ZA VAKCÍNOU PROTI COVIDU-19

Výzkum vakcíny byl zahájen prakticky okamžitě po začátku pandemie. Hlavním cílem vakcinace proti covidu-19 bude prevence vzniku infekce, prevence reinfekce, dlouhodobý protektivní účinek a účinnost pro případné další vlny pandemie...

Předplatte si VAKCINOLOGII



Neváhejte!

Tato nabídka platí jen do 25. 10. 2020
cena ročního předplatného
(4 vydání) bez dárku je 415 Kč.



Předplatte si bezpečně e-mailem

na e-mailovou schránku

mf@send.cz, uveďte své **jméno** a **doručovací adresu**.

Do předmětu napište kód **MF MF VAK0220**.

Předplatit si můžete také **on-line** na našich stránkách **www.mf.cz**



Volejte zdarma 225 985 225

Jednoduše zavolejte své osobní údaje a informaci o požadovaném předplatném a periodiku. Uveďte kód **MF VAK0220**.

Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společností Mladá fronta a. s. neseďlá, že trvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále dává předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., se sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informačních společností, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s podnětem může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na www.mf.cz



Vakcinologie

Vaccinology

Ročník (Volume) 14, 2020, číslo (Number) 2

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
Ministerstvo zdravotnictví ČR, LF UK Hradec Králové

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnová, MBA
OSPDL, Praha

MUDr. Jitka Částková, CSc.
SZÚ, Praha

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

FVZ UO Hradec Králové

prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.

FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada

(International Editorial Board)

prof. Zsófia Mészner, M.D.

Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

prof. Vytautas Usonis, M.D.

Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Vědecký sekretář

prof. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.

Odpovědný redaktor

Mgr. Lukáš Malý

Vydavatel (Publisher)

Mladá fronta a. s., Mezi Vodami 1952/9
143 00 Praha 4, www.mf.cz

Generální ředitel

a ředitel divize Tištěných titulů

Karel Novotný, MBA

Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Lukáš Malý

Obchodní ředitelka

Ing. David Korn
e-mail: korn@mf.cz

MARKETING A DISTRIBUCE:

Ředitel výroby, marketingu, a distribuce:

Jaroslav Aujezdský

Brand Manager: Petra Trojanová

DISTRIBUCE (Distributed by)

SEND Předplatné, spol. s r.o., Ve Zlíbku 1800/77,

hala A3, 193 00 Praha 9

tel. 225 985 225, Mobil: 777 330 370

e-mail: mf@send.cz, www.send.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se

řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro

předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

GRAFOTECHNA PLUS, s. r. o.

Všechny publikované články procházejí recenzí

(A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 18. 8. 2020.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerpován v Bibliographia Medica

Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace

vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost

za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerčního povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné

stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je

povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© Mladá fronta a. s., 2020

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegyně a kolegové,

doba koronavirová vstoupila do našich životů a významně ovlivnila naše vnímání světa. Společnost se zcela polarizovala na ty, kteří riziko onemocnění neberou na lehkou váhu a mnohdy se obávají až přespříliš, a na ty, co naopak celou věc bagatelizují a někdy tvrdí, že virus vlastně ani neexistuje a že si ho mocní tohoto světa v podstatě vymysleli, aby nás všechny mohli ovládat. Pomíneme-li extrémní názory, pravda jako vždy bývá někde uprostřed. Covid-19 zatím bohužel nemůžeme podceňovat, protože ho známe jen krátce, nedohlédneme v tuto chvíli rizika chronických následků, ani vývoj v podzimmých měsících.

Světlem na konci tunelu jsou vakcíny. Celý svět se pustil do závodu o to, kdo bude první na pásce. Více než 165 různých vakcín je v preklinickém či klinickém testování a řada z nich se již blíží do finále. První „registrovanou“ vakcínou se stala ta čínská, ovšem s dovětkem, že může být používána pouze pro armádu. Žádná dokumentace nebyla zveřejněna, a proto o ní nemá smysl hovořit. Dalším kandidátem je vakcína ruská, která byla Ruskem označena za onu první na pásce. Jedná se o vakcínu štěpenou a překvapivě i na adenovirovém nosiči. Opět je ale složité se k ní detailně vyjádřit, protože výsledky testování nebyly zveřejněny a klinické studie ani nejsou kompletní.

V západním světě zatím vede AstraZeneca, která už uzavřela kontrakt s EU na 300 milionů dávek. ČR se k němu připojuje, řeší se pouze, kolik vakcín nakoupíme. Celková rezervace pro nás je 3,5 milionu dvoudávkových schémat. Odebereme zřejmě polovinu a zbytek bude rozdělen mezi potenciální další adepty (Sanofi, Johnson & Johnson, Novavax, Pfizer), abychom rozdělili rizika. Očkovány budou rizikové skupiny a z epidemiologického hlediska i zdravotníci. Cena vakcín se bude pohybovat mezi 3,5–5 euro za dávku.

Věříme, že první vakcíny dorazí už na sklonku tohoto roku a díky nim se nám postupně podaří návrat k normálnímu životu.

Za redakční radu prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

EDITORIAL 39

■
PŮVODNÍ ČLÁNEK (ORIGINAL PAPER)

Jsou plané neštovice běžné onemocnění s nekomplikovaným průběhem?

Is varicella a common disease without complications?

Lucie Síráková, Renata Kračmarová, Šárka Rumlarová, Stanislav Plíšek, Petra Polcarová, Jan Smetana, Roman Chlábek ... 42

■
PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Clostridium difficile a současné pohledy na léčbu a prevenci

Clostridium difficile and current views on the treatment and prevention

Petr Šmahel, Roman Chlábek 49

Výskyt a šíření nového virového onemocnění SFTS v Číně, Japonsku a Koreji

Occurrence and spread of novel SFTS viral disease in China, Japan and Korea

Michaela Špačková, Hana Orlíková 57

Imunoprofylaxe tetanu po poranění u dětí

Immunoprophylaxis of tetanus after injury in children

Šárka Rumlarová, Pavel Kosina, Věra Pellantová, Jana Haltmar 61

Honba za vakcínou proti covidu-19

Hunting for COVID-19 vaccine

Roman Chlábek 64

■
AKTUALITY (CURRENT NEWS)

Připravme se na zvýšený zájem o očkování proti chřipce

Roman Chlábek et. al. 70

■
DOPORUČENÍ (GUIDELINES)

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP

pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP 72

■
NOVINKY VE VAKCINOLOGII (NEWS IN VACCINOLOGY)

„Jeden svět, jedno zdraví“ – koronaviry

“One World, One Health” – Coronaviruses

Vanda Bošťíková, Marcela Pejchalová, Hana Střítecká 75

I PNEUMOKOK MŮŽE ZABÍJET

V posledních 10 letech byla hlášena celá řada závažných pneumokokových onemocnění včetně 14 úmrtí dětí do 5 let věku*



* Data NRL pro streptokokové nákazy SZÚ.

NABÍDNĚTE SVÝM PACIENTŮM VAKCINU SYNFLORIX,

kteřá je na českém trhu již 10 let bez doplatku**



Synflorix

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Název přípravku: Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, Synflorix injekční suspenze ve vstředávkovém balení (2 dávky), Synflorix injekční suspenze ve vstředávkovém balení (4 dávky), Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje pneumokokové polysacharidové um serotypy 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg) a 23 (1 µg) konjugované na protein D (odvozený z kmenů netypovatelného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič (5–10 µg), 19F (3 µg) konjugovaný na difterický toxoid jako proteinový nosič (3–6 µg) – adsorbováno na fosforečnan hlinitý (0,5 mg Al³⁺). **Terapeutické indikace:** Aktivní imunitace proti invazivním onemocněním, pneumonii a akutní otitis media způsobeným serotypy *Streptococcus pneumoniae* obsaženými ve vakcíně a zkrácené reakčním sérotypem 19A u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. **Dávkování a způsob podání:** Vakcína se podává intramuskulární injekcí a to přednostně do anterolaterální části stehna u kojenců nebo do deltového svazu ramene u malých dětí. Odkovaci schéma musí být v souladu s oficiálními doporučeními. Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka Synflorix, dokončili celé odkovaci schéma Synflorixem. Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intraskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání nejsou k dispozici. **Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku:** Doporučené schéma k zajištění optimální ochrany tvoří 4 dávky – 3 dávky s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami, posilovací dávka s intervalem min. 1 měsíc mezi dávkami. **Děti narozené mezi 7 – 36. týdnem těhotenství:** U nelonozářejících dětí narozrozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství doporučené odkovaci schéma tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. **Zvláštní populace:** U jedinců, kteří trpí nemocí, která je čínní náhodnější k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (jako např. infekce virem lidské imunodeficiency (HIV), srpkovité anémie (SĐ) nebo dysfunkce sliznice), může být vakcína Synflorix podána podle výše uvedených schémat s tím rozdílem, že 3dávkové schéma má být podáno jako základní odkovaci kojenci, u kterých bylo zahájeno odkování před dokončením 6. měsíčního věku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku a nebo na kterýkoliv proteinový nosič tohoto přípravku. Aplikace vakcíny musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečným onemocněním. Přítomnost mírné infekce, např. nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení odkování. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro případ vzácně se vyskytující analýtické reakce na aplikaci musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled. Možné riziko anapie a nutnost monitorování dýchání po dobu 40–72 hodin by se měly zvážit při podávání vakcíny těmto nedonošeným dětem (narozené ve < 28. týdnu těhotenství). U dětí do 2 let věku se může objevit průběhu odkování, nebo i před ním synkopa (mdloba) jako psychologické reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je důležité předem zjistit takové podmínky, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu. Vakcína se musí podávat opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoliv poruchou koagulace. Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k odkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b. Ochrana proti pneumokokovým serotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, kromě zkrácené reakčního serotypu 19A, nebo proti netypovatelnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům. Synflorix nemusí chránit všechny odkované jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění, pneumonii nebo otitis media způsobeným serotypy obsaženými v této vakcíně a zkrácené reakčním serotypem 19A. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media a pneumonii by mohla být omezena a podstatně nižší než ochrana proti invazivnímu onemocnění způsobenému serotypy 19A. **Zvýšením rizikem pneumokokových infekcí a u dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí může být odpověď na odkování snížena a odkování nemusí poskytnout optimální ochranu. Profylaktické podání antipyretik před aplikací nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit intenzitu horečných reakcí po odkování. Klinická data získaná s paracetamolem a ibuprofenem nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat četnost horečky, zatímco profylaktické použití ibuprofenu prokázalo omezení vlivu na snížení četnosti horečky. Klinická data naznačují, že paracetamol může snížit imunitní odpověď na Synflorix. Nicméně, klinický význam tohoto pozorování není znám. Profylaktické podání antipyretik se doporučuje u dětí s křečmi nebo s anamnézou febrilních křečí. **Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusis s asluháním či adjuvancí obsahující pertusovou složku, hepatitidu B, dětské otrně *Haemophilus influenzae* typu b, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, planým neštovicím, proti meningokokovému serotypu C (CRM197 a TT konjugáty) a rotavirům. Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst. U pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po odkování vakcíny dostatečně vysoká imunitní odpověď. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou bolest a zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost. Většina těchto reakcí netrvá dlouho a je mírně až středního stupně. Incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů byla ve srovnávacích klinických studiích po každé podané dávce ve stejném rozmezí jako po odkování 7valentním Prevenarem. Dále se v klinických studiích s různou četností vyskytovaly: somnolence, křeče (febrilní nebo afebrilní), anapie u těchto nedonošených dětí (narozené ve < 28. týdnu těhotenství), horečka, nevolivý plác, průjem, zvracení, vyrážka, kopřivka, nechuť, nauzea, bolest hlavy, otok, indisrace, svědění, podlitina nebo krvácení v místě vpichu, požití ušlechtlé reakce (jako alerpická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém), difúzní otok končetin v místě podání vakcíny a Kawasakiho nemoc. **Inkompatibility:** Synflorix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. 4dávkové balení 3 roky. Po prvním otevření 2dávkové injekční lahvičky je třeba vakcínu aplikovat ihned. Pokud není vakcína aplikována ihned, musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 6 hodin vakcína aplikována, musí být znehodnocena. Po prvním otevření 4dávkové injekční lahvičky je třeba vakcínu uchovávat maximálně po dobu 28 dní v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 28 dní vakcína aplikována, musí být znehodnocena. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C), chráňte před mrazem a světlem. Přítomnost jmeně bílého sedimentu a bírého bezbarvého supernatantu není závadkou znehodnocení vakcíny. Obsah stříkačky/injekční lahvičky musí být před aplikací důkladně protřepán a vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyjít. Vakcínu aplikujte po dosažení pokojové teploty. Při použití více dávkové injekční lahvičky musí být k odebrání každé 0,5 ml dávky použita sterilní jehla a injekční stříkačka. Je třeba zaměřit kontaminaci obsahu lahvičky. **Druh obalu a velikost balení:** Předplněná injekční stříkačka: 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) pro 2 dávky s pistovou zátkou (butylková pryž). Balení obsahuje 100 injekčních lahviček. 2 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo třídy I) pro 4 dávky s pistovou zátkou (butylková pryž). Balení obsahuje 100 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **Registrační číslo:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/09/508/001-005 010, injekční lahvička: EU/1/09/508/006-008, 2dávkové balení: EU/1/09/508/009, 4dávkové balení: EU/1/09/508/012, 013. **Datum první registrace:** 30. 3. 2009. **Datum revize textu:** 22. 11. 2018. Lék je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pokud všechny dávky odkovaci látky byly aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je též přeokování provedené do patnáctého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je dále i odkování provedené po uplynutí těchto lhůt, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek odkovacích látek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce. Úplnou informaci pro předepisovatele najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gskkkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvezdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 25. 2. 2020.**

V běžné praxi nemusí vakcína garantovat výsledky dosažené v klinických studiích.

** Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pokud všechny dávky byly aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazené je též přeokování provedené do patnáctého měsíce věku pojištěnce; hrazené je dále i odkování provedené po uplynutí těchto lhůt, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce.



GlaxoSmithKline s.r.o., Hvezdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, Česká republika
tel.: 222 001 111; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz

PM-CZ-SYN-ADVT-200002

Datum přípravy: březen 2020

Jsou plané neštovice běžné onemocnění s nekomplikovaným průběhem? Is varicella a common disease without complications?

Lucie Siráková,¹ Renata Kračmarová,² Šárka Rumlarová,² Stanislav Plíšek,² Petra Polcarová,¹ Jan Smetana,¹
Roman Chlábek¹

¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Brně

²Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn:

Úvod: varicela (plané neštovice) jsou akutním, vysoce infekčním, celosvětově rozšířeným onemocněním postihujícím převážně děti. Původcem je varicela-zoster virus patřící mezi alfa herpesviry. V České republice patří plané neštovice mezi nejčastěji hlášené infekční choroby. Ve výskytu onemocnění je patrná sezónnost s maximem v jarních a zimních měsících. Ačkoli většina případů proběhne benigně, je třeba nezapomínat na případné komplikace, které mohou vést až k hospitalizaci pacienta. Hrozí nejen u rizikových skupin, ale i u zcela zdravých dětí bez předpokládané imunoalterace. Závažným průběhem jsou ohroženi zejména novorozenci, imunokompromitované osoby a gravidní ženy.

Cíl: stanovit a analyzovat jednotlivé komplikace varicely dle jejich druhu a závažnosti průběhu hospitalizace a v závislosti na věku pacientů.

Metodika: retrospektivní observační studie pacientů hospitalizovaných pro onemocnění varicelou na Klinice infekčních nemocí Fakultní nemocnice Hradec Králové v letech 2007–2016.

Výsledky: v průběhu 10 let bylo na Klinice infekčních nemocí Fakultní nemocnice Hradec Králové hospitalizováno celkem 247 pacientů s komplikovaným průběhem varicely. Naprostou většinu případů (95 %) tvořily děti. Mezi nejčastější komplikace vyžadující přijetí pacienta na lůžko patřily sekundární bakteriální infekce kůže a měkkých tkání (32 %) s různým stupněm závažnosti (impetiginizovaná morfa, flegmóna, absces, stafylokokový syndrom toxického šoku a nekrotizující fasciitida), dále hypohydratace (23 %) a neurologické komplikace (22 %). Poměrně častou byla i primární intersticiální pneumonie (9 %). Nejméně zastoupeny byly hematologické komplikace (2 %) a kloubní obtíže (2 %).

Závěr: výsledky studie dokládají, že komplikace varicely mohou postihnout všechny věkové skupiny pacientů a je třeba je neopomíjet ani nepodceňovat. Nejzávažnější formy onemocnění vyžadují vysoce specializovanou a nákladnou léčbu. Pacienta ohrožují svým průběhem a mohou zanechat trvalé následky. Neméně významný je také socioekonomický dopad pro rodinu i stát u lehčích forem onemocnění. Nejúčinnějším způsobem redukce počtu komplikací varicely zůstává aktivní imunizace, u nás zatím stále málo využívaná. Očkování proti varicelle není v České republice součástí národního imunizačního schématu.

Klíčová slova: varicela, varicela-zoster virus, komplikace, aktivní imunizace

Summary:

Introduction: varicella (chickenpox) is a frequent acute and highly infectious worldwide spread disease that affects mostly the individuals in the children age. It is caused by varicella-zoster virus representing the alpha herpes viruses. In the Czech Republic the chickenpox infection is one of the most commonly reported infectious disease with a typical occurrence in the spring and winter months. Although most of the cases have a benign character, there are some complications leading towards hospitalisation of a patient that we must not forget. These might be a threat not only for high risk groups but for absolute healthy children with no expectations of immunocompromised as well. In the high risk group there are newborns, immunocompromised individuals and pregnant women.

Aim of the study: show and analyse complications of varicella depending on age, kind of complication and seriousness in hospitalized patients.

Methodology: retrospective observational study of hospitalized patients with varicella on the Department of the Infectious Diseases in the University Hospital in Hradec Králové between 2007–2016.

Results: there were in total 247 patients hospitalized as a result of a complicated occurrence of varicella in the University Hospital in Hradec Králové, on the Department of the Infectious Diseases in the last 10 years. Children were the most frequent hospitalized patients (95 %). Among the most frequent complications leading towards hospitalisation, there were secondary bacterial skin and soft tissues infections (32 %) with different degree of significance (impetiginized morph and phlegmona, abscess, staphylococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis), hypohydration (23 %), neurological complications (22 %). Primary interstitial pneumonia was another quite frequent complication (9 %). We have experienced a few cases of hematologic (2 %) and joint complications (2 %).

Conclusion: the results of this research show that complications may occur in all age groups and we cannot trivialize them.

The most serious forms of the disease require a specialised and expensive treatment, they are threatening the patient with their fatal course and can leave permanent damage. The socio-economic impact on a family and state in the milder forms of the disease cannot be underestimated. The most effective way how to reduce various complications of varicella is the active immunization, which unfortunately we still use so little. Vaccination against chickenpox is not included in the Czech National Immunization Programme.

Key words: varicella, varicella-zoster virus, complications, active immunization

Vakcinologie 2020;14(2):42–48

Úvod

Plané neštovice jsou virové, vysoce nakažlivé infekční onemocnění, které bývá ponejvíce spojováno s dětským věkem. Zaznamenáno bývá převážně ve věkové skupině dětí do 10 let, pouze asi 2 % postižených jsou osoby starší 20 let (1). Varicelou každoročně onemocní asi 60 milionů lidí na celém světě (2). V České republice bylo v letech 2006–2019 hlášeno průměrně 43 tisíc případů ročně (graf 1) (3). Varicela se tak řadí mezi nejčastěji hlášená infekční onemocnění v České republice. Výskyt je nejvyšší v zimních a jarních měsících. Zdánlivě benigní onemocnění, k němuž bývá často přistupováno jako k přirozené nákaze dětského věku, však dokáže překvapit svojí intenzitou a zejména různě závažnými komplikacemi. Varicela je proto stále aktuální a významné infekční onemocnění.

Původcem planých neštovic je varicella-zoster virus (VZV), který byl izolován v roce 1958 Wellerem a Staddardem a patří mezi alfaherpesviry, do čeledi Herpesviridae (1). DNA virus o velikosti 120–200 nm má krátký replikační cyklus a je velmi choulostivý na zevní vlivy. Zdrojem infekce je nakažený jedinec se zjevným, případně asymptomatickým průběhem onemocnění. Jelikož se VZV snadno šíří aerosolem, přenáší se nákaza vzdušnou cestou, kapénkami nebo

přímým kontaktem, kdy vstupní branou jsou sliznice orofaryngu nebo spojivky vnímavé osoby. Možný je také perinatální a vzácně i transplacentární přenos. Inkubační doba varicely je obvykle 12–16 dní (v rozmezí 6–23 dnů) (1). Nemocný jedinec šíří infekci obvykle od posledních dvou dnů inkubační doby do pěti až sedmi dnů po nástupu vyrážky. Infekční je obsah čerstvých eflorescencí, zaschlé krusty již nikoli.

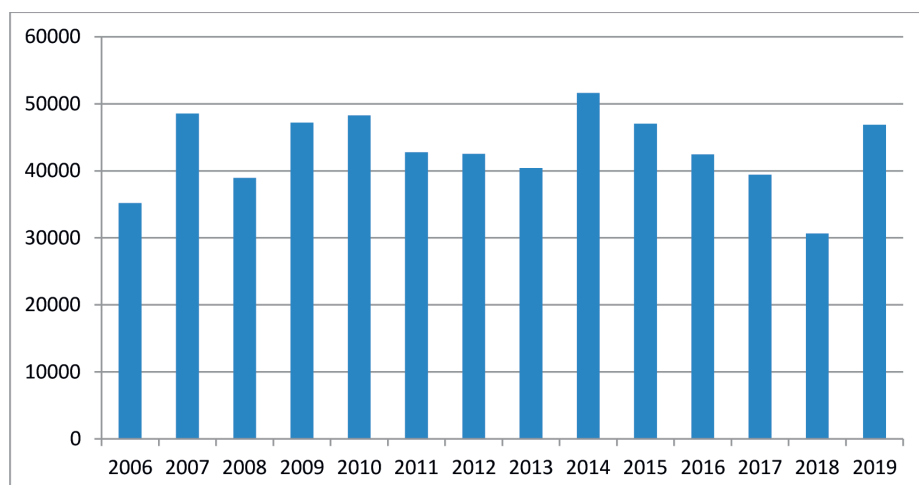
Po proniknutí VZV do organismu sliznicemi horních dýchacích cest a pomnožení v buňkách respiračního traktu je virus fagocytován makrofágy a jimi roznesen do spádových lymfatických uzlin, jater a sleziny (primární virémie). Pomnožení v lymfatických tkáních vede k sekundární virémii, kdy dochází k diseminaci viru do kůže a sliznic se vznikem typického exantému. Po prodělání varicely perzistuje VZV v nervových senzitivních gangliích mozkových a míšních. Při reaktivaci, po oslabení buněčné imunity, může dojít k lokálnímu výsevu vyrážky v podobě pásového oparu (herpes zoster).

Klinický obraz a možné komplikace

Mezi první příznaky onemocnění patří horečka a únava. Poté se na kůži začínají tvořit typické eflorescence, které během několika málo hodin prochází vývojem přes makulu, papulu a vezikulu, jejíž obsah je nejprve čirý

a během dvou až tří dnů se zkalí v důsledku průniku neutrofilů (leukocytární exsudace), čímž se vezikula přemění na pustulu (1). Prakticky vždy je možné alespoň několik eflorescencí (obvykle iniciálních) najít ve vlasaté části hlavy (1). Výsev pokračuje přes obličej, krk, trup, na končetiny a často nevynechává sliznice (dutinou ústní, genitál, okolí anu), což bývá subjektivně velmi nepříjemně vnímáno. U dětských pacientů vede výsev v dutině ústní mnohdy ke snížení perorálního příjmu. Následkem toho může být hypohydratace vyžadující hospitalizaci s nutností parenterální rehydratace. Pustula pozvolna přechází do stadia krusty, která zasychá. V rozmezí jednoho až dvou týdnů se krusty vylupují a jestliže nedojde k sekundární bakteriální komplikaci (impetiginizaci morfy), není hojení provázeno tvorbou jizviček. Pro varicelu je typické, že v jednom okamžiku nacházíme na kůži eflorescence různého stadia, jelikož výsev přichází ve vlnách. Intenzita výsevu exantému bývá velmi variabilní, subklinická varicela bývá vzácná. Počet lézí bývá hojnější ve vyšším věku, není to však pravidlem. Vyrážku může doprovázet generalizovaná lymfadenopatie (2).

V naprosté většině případů probíhá onemocnění benigně a i z tohoto důvodu jsou plané neštovice mnohdy bagatelizovány. V některých případech, zejména u novorozenců, těhotných žen a imunosuprimovaných osob, může dojít k rozvoji komplikací různé závažnosti, které mohou vyústit i v život ohrožující stav (2). Mezi nejčastější komplikace ve všech věkových kategoriích patří bakteriální superinfekce exantému a neurologické komplikace. Ty se v dětském věku velmi často manifestují jako cerebelitida, jež je obvykle málo závažná. Dalším projevem mohou být křeče, popřípadě první ataka či dekompenzace epileptického syndromu (4). Neurologické příznaky se objevují do 21 dní od počátku infektu, zpravidla po týdnu (4). U dospělých a gravidních žen je oproti tomu častější varicelová pneumonie s obvyklým rozvojem po čtvrtém dnu onemocnění. Z dalších komplikací lze zmínit obtíže kloubní (artralgie,



Graf 1 Počet případů varicely v ČR v letech 2006–2019 (absolutní počty hlášených případů)

Zdroj: EPIDAT, ISIN

parainfekční synovialitida) a hematologické (idiopatická trombocytopenická purpura). Závažná je tzv. progresivní varicela s postižením viscerálních orgánů, krvácivými projevy a protražovaným průběhem, jejíž letalita se u neléčených pohybuje od 5 do 15 % (6). Ojedinelými komplikacemi, známými spíše z literatury, jsou myokarditida, perikarditida či hepatitida (2, 14). Obávaným zůstává ve spojitosti s varicelou Reyeův hepatocerebrální syndrom. Hypohydratace až dehydratace, která je zejména u dětí velmi častým důvodem hospitalizace, bývá způsobena jednak nižším perorálním příjmem při probíhající onemocnění zvláště při bolestivém výsevu v dutině ústní, při febrilních a jako důsledek často se vyskytujícího zvracení. Nejčastěji se dehydratace vyskytuje u dětí v batolecím věku (7). Specifickou skupinou pro rozvoj komplikací jsou děti s atopickou dermatitidou, u nichž bývá bez léčby výsev exantému obvykle masivní na ekzematických plochách. Intenzivní pruritus vede k exkoriacím, a tím k možné impetiginizaci (8). První příznaky impetiginizace bývají navíc často maskovány stále oblíbeným používáním externích léčiv (tekuté pudry).

Onemocní-li varicelou těhotná žena v prvním trimestru gravidity, může být následkem vzácná embryopatie, tzv. kongenitální varicelózní syndrom. Naopak při onemocnění těhotné v posledních dvou až třech týdnech gravidity může virus způsobit neonatální varicelu. Viscerální varicela s těžkým průběhem a postižením parenchymatózních orgánů hrozí v případě, kdy těhotná žena onemocní pět dní před porodem až dva dny po porodu. Novorozenec tak není chráněn mateřskými protilátkami, které se v době porodu ještě nevytvořily (1). Smrtnost u viscerální varicely dosahuje 20–30 % (8).

Stanovení diagnózy varicely bývá většinou snadné, obvykle na základě typického klinického obrazu a anamnézy. Laboratorně může diagnózu akutní (primo) infekce potvrdit sérologické vyšetření s detekcí specifických protilátek třídy IgM a mezi diagnosticky nejpřínosnější patří přímý průkaz viru pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), VZV je přítomen v detekovatelném množství v nazofaryngu, v krvi a zejména v tekutině vezikul (5, 14, 15, 16, 20).

Terapie a profylaxe, vakcinace

Léčba varicely je v naprosté většině případů symptomatická. Spočívá zejména v podávání antipyretik (zde je potřeba zdůraznit kontraindikaci podávání léků obsahujících kyselinu

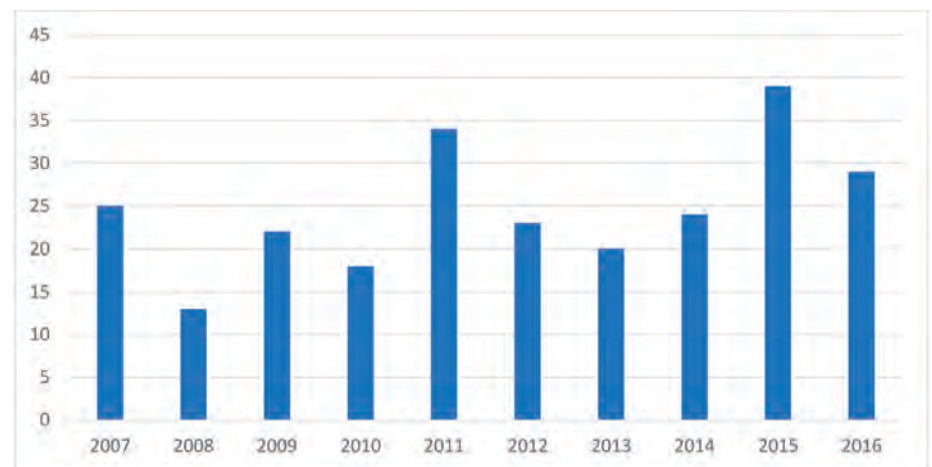
acetylsalicylovou u dětí pro možný rozvoj Reyeova syndromu) a antihistaminik zmírňujících svědění. Od lokálního užívání stále populárních externích preparátů v podobě tekutých pudrů se v současnosti upouští. Antivirotika jsou indikována u závažných případů a u rizikových jedinců, například u imunokompromitovaných pacientů. Lékem volby je inhibitor thymidinkinázy aciclovir, který je obvykle velmi dobře snášen i u nižších věkových skupin a má minimum nežádoucích účinků (4). Kromě acicloviru lze podat také valaciclovir nebo famciclovir. Záložním antivirotikem zůstává foscarnet, který je využíván zejména v případech zjištěné rezistence k acicloviru (2). Při suspekci na impetiginizaci je indikováno včasné zahájení antibiotické terapie (ATB). Imunodeficitní jedinci (onkologičtí pacienti, osoby s imunopresivní léčbou), novorozenci matek, které onemocněly varicelou v době kolem porodu, popřípadě gravidní ženy, které neprodělaly varicelu, jsou pasivně imunizováni podáním hyperimunního globulinu (1, 8, 20). Obecně je doporučováno podat pasivní imunizaci co nejdříve po expozici varicele u vybraných jedinců, maximálně však do 96 hodin. Podání imunoglobulinu nemusí zabránit vzniku onemocnění, ale příznivě modifikuje jeho průběh a většinou i prodlouží inkubační dobu. Ochranný účinek imunoglobulinu trvá velice krátce, asi tři týdny (17).

Nejúčinnějším způsobem prevence zůstává aktivní imunizace, jež je však v České republice stále velmi málo využívána. Očkování proti varicele není zahrnuto do národního očkovacího kalendáře a není hrazeno. Vakcinace je doporučena jedincům, kteří neprodělali plané neštovice. Registrované jsou živé atenuované monovakcíny (Varilrix,

Varivax) a kombinované tetravalentní vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím (Priorix-Tetra, Proquad). Monovakcínou lze očkovat děti ve věku od devíti měsíců, starší děti i dospělé. Ve všech věkových kategoriích se podávají subkutánně dvě dávky vakcíny s odstupem alespoň čtyř týdnů, obvykle v intervalu šesti týdnů až tří měsíců. Kombinovaná vakcína Priorix-Tetra, v případě dostupnosti, je určena jedincům ve věku od 11 měsíců do 12 let. Vzhledem k tomu, že jde o živé vakcíny, je jejich podání kontraindikováno u těhotných žen, u osob s imunodeficitem či u imunosuprimovaných jedinců (17). Očkování proti varicele se doporučuje u tzv. potenciálně rizikových pacientů – u starších dětí, dospívajících a dospělých, kteří doposud varicelu neprodělali, zvláště u jedinců s atopickým ekzémem. Ženy, které neprodělaly varicelu a plánují graviditu, by měly zvážit očkování ještě před otěhotněním („get prepared for pregnancy“) (17). Doporučení odborných společností se shodují v tom, že proti planým neštovicím mají být očkovány vnímavé osoby v okolí imunokompromitované osoby – rodinní příslušníci a zdravotničtí pracovníci (tzv. kokonová strategie, cocoon strategy) (17, 18). V případě, že očkování nebylo včas provedeno a již došlo ke kontaktu s varicelou, lze využít možnost postexpozici vakcinace. Podání vakcíny do 72 hodin, respektive nejpozději do 96 hodin po kontaktu buď zcela zabrání rozvoji onemocnění, nebo alespoň zmírní jeho průběh (17, 19).

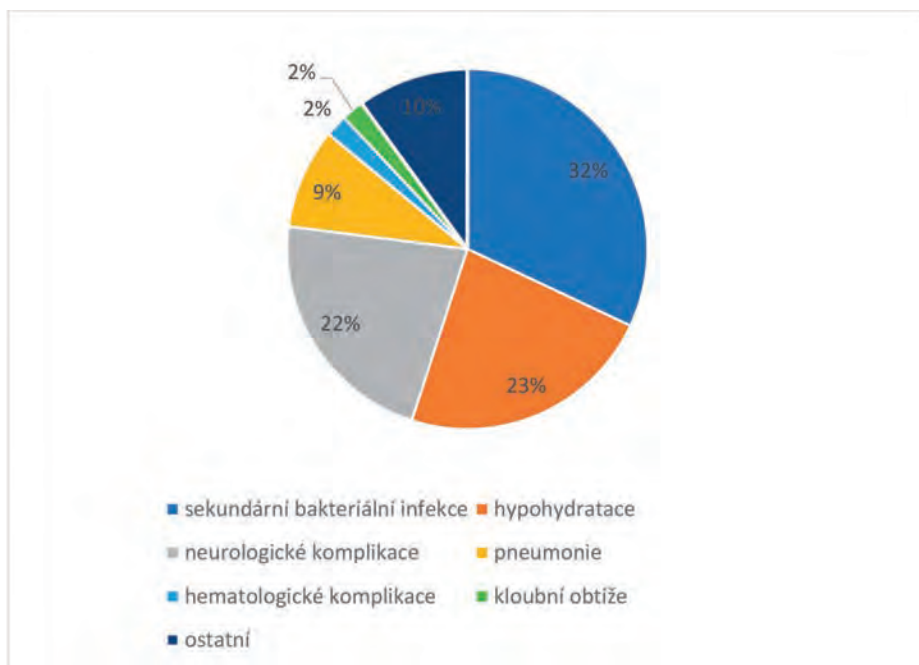
Cíl práce

Cílem prezentované práce bylo popsat situaci ve výskytu komplikovaných průběhů varicely a rovněž se pokusit odpovědět na



Graf 2 Počet hospitalizovaných pacientů s komplikovaným průběhem varicely na KIN FNHK v letech 2007–2016

Zdroj: AMIS, KIN FNHK



Graf 3 Podíl jednotlivých komplikací varicely

otázku, zdali je varicela skutečně nezávažné, běžné (převážně dětské) onemocnění, ve snaze vyvrátit tento přezívající mýtus. Záměrem bylo stanovit a analyzovat jednotlivé komplikace dle jejich druhu a závažnosti v průběhu hospitalizace a v závislosti na věku pacientů. V neposlední řadě byla porovnána získaná data se studii z jiných zemí.

Metodika

Observační retrospektivní studie sledování hospitalizovaných pacientů s komplikovaným průběhem varicely

Tato studie proběhla na Klinice infekčních nemocí (KIN) Fakultní nemocnice Hradec Králové (FNHK). Do studie byli zařazeni pacienti hospitalizovaní v období od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2016. K získání potřebných informací byl využit hlavní nemocniční informační systém AMIS (Advanced Medical Information System). Do souboru byli zařazeni pacienti s komplikacemi varicely různého stupně závažnosti i různou frekvencí výskytu. Do souboru nebyli zařazeni pacienti s nekomplikovaným průběhem varicely, kteří byli na KIN FNHK přijímáni pouze z izolačních důvodů. Jednalo se o pacienty, kteří byli přijímáni do FNHK z jiné indikace při neinfekčním onemocnění, avšak v průběhu hospitalizace došlo k výsevu varicely. Zařazení do souboru rovněž nebyli tzv. rizikovní pacienti, kdy potřeba hospitalizace byla profylaktická při indikované antivirové

terapii s ohledem na známá rizika (nedostatečnost imunitního systému, graviditu, věk). Jednalo se o imunosuprimované jedince se základním hematologickým či revmatologickým onemocněním. Rovněž nebyli zařazeni ambulantní pacienti, neboť i u nich šlo o nekomplikovaný průběh nemoci.

Výsledky

V sledovaném období bylo na KIN FNHK hospitalizováno celkem 247 pacientů s komplikovaným průběhem varicely. Naprostou většinu tvořily děti (234 dětí, 95 %, 13 dospělých, 5 %). Mezi dospělými bylo šest mužů a sedm žen, průměrný věk činil 44 let. U dětských pacientů bylo prakticky rovnoměrné zastoupení chlapců i děvčat, 115 chlapců a 119 dívek. Průměrný věk dětí činil 5,5 let. Nejvíce případů s komplikovaným průběhem varicely bylo na KIN FNHK zaznamenáno v letech 2015 (celkem 39 pacientů) a 2011 (celkem 34 pacientů).

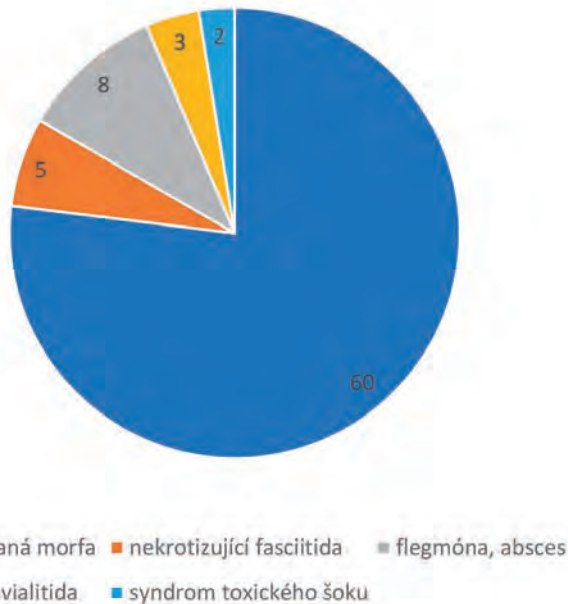
Počet hospitalizovaných nemocných s komplikovaným průběhem varicely hospitalizovaných na KIN FNHK ve sledovaném období graficky znázorňuje graf 2. Průměrný roční počet hospitalizovaných pacientů s danou diagnózou činil 25 pacientů. Ve srovnání s lety 2004–2010 se tento počet téměř zdvojnásobil (7, 8). Mezi nejčastější důvody hospitalizace patřily sekundární komplikace bakteriální etiologie s různým stupněm závažnosti (78 pacientů, 32 %). Častý byl například impetiginizovaný exantém, byly zaznamenány však i závažné

až život ohrožující infekce měkkých tkání (absces, flegmóna, stafylokokový syndrom toxického šoku a nekrotizující fasciitida). Dalšími komplikacemi byly hypohydratace až dehydratace (56 pacientů, 23 %) a neurologické komplikace (54 pacientů, 22 %). Poměrně frekventovaná byla varicelová pneumonie (23 pacientů, 9 %). V menší míře se vyskytovaly hematologické (5 pacientů, 2 %) a kloubní obtíže (5 pacientů, 2 %). V případě hematologických komplikací šlo ve všech případech o idiopatickou trombocytopenickou purpuru s velmi dobrou odpovědí na intravenózní podávané imunoglobuliny. Co se týče kloubních obtíží, jednalo se poměrně často o reaktivní artralgie, zastoupena byla i streptokoková artritida hlezenního a loketního kloubu vyžadující chirurgickou intervenci v obou případech. Byla zaznamenána i vzácná, avšak v literatuře zmiňovaná sekundární VZV vaskulitida. Poměrně širokou skupinu (25 osob, 10 %) představovaly v získaném souboru ostatní komplikace. Nejčastěji se jednalo o kombinaci protražovaných febrilií a masivního výsevu exantému bez známek sekundární bakteriální infekce, konjunktivitidy bez keratitidy a klinicky nevýznamnou hepatopatii. Podíl jednotlivých komplikací znázorňuje graf 3.

Bakteriální superinfekce se u většiny pacientů s touto komplikací projevovale jako impetiginizovaný výsev s kulturačním průkazem stafylokokové či streptokokové infekce. Z bakteriálních původců převažoval *Staphylococcus aureus* (u 26 případů, 33 %), který často kolonizuje kůži u atopiků. *Streptococcus pyogenes* byl prokázán u 10 pacientů (13 %). Ojediněle byl zachycen *Streptococcus pneumoniae* a methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA). Vždy šlo o mikrobiologické vyšetření materiálu získaného stěrem z morfy. Zastoupení jednotlivých klinických forem infekcí měkkých tkání při varicely v naší studii zobrazuje graf 4.

Diskuze

Získané výstupy z prezentované studie lze považovat za poměrně ucelený soubor informací o komplikovaném průběhu planých neštovic v posledních deseti letech na KIN FNHK. Detailní soubor všech komplikací varicely není v ČR k dispozici (9). Závěry získané touto analýzou jsou v souladu s výsledky, které byly získány v kratší retrospektivní studii prováděné na KIN FNHK v období let 2011–2016. Od 1. 1. 2011 až 1. 1. 2016 bylo na KIN FNHK hospitalizováno 129 pacientů,



Graf 4 Infekce měkkých tkání (počty případů)

opět většinu z nich tvořily děti. I zde byly nejčastějšími komplikacemi sekundární bakteriální infekce (31 %), hypohydratace (30 %) a neurologické obtíže (17 %). Dle pětileté retrospektivní studie pražských autorů, kteří sledovali komplikace varicely v letech 1997–2001 byly u celkem 569 pacientů pozorovány nejčastěji hepatopatie (27,4 %), bakteriální superinfekce (20,2 %), neurologické komplikace (18,3 %), intersticiální pneumonie (3,7 %) a zbylé tvořily poměrně značně zastoupené ostatní komplikace (30,4 %), (10).

Svýcarští autoři sledovali komplikace varicely u dětských pacientů, a sice u 284 imunokompetentních a 19 imunodeficitních dětí. Krom varicely byly do jejich souboru zařazeny i děti s pásovým oparem. Mezi nejčastější komplikace patřily sekundární bakteriální infekce (36 %), postižení centrálního nervového systému (25 %), dehydratace (12 %), různé bolestivé stavy (7 %), koagulační poruchy (6 %), keratokonjunktivitida (4 %), intersticiální pneumonie (2 %), kongenitální infekce (1 %), hepatitida (1 %) a nefropatie (1 %), ostatní komplikace tvořily 9 %. Autoři konstatovali, že spektrum a následky komplikací jsou v obou souborech srovnatelné, pravděpodobně v důsledku včasné indikace antivirotik ve skupině imunodeficitních dětí (3, 9).

Dle německých autorů a jejich prospektivní studie z roku 1997 se vyskytovaly komplikace varicely v průběhu tohoto

roku u celkem 119 imunokompetentních dětí, nejčastějšími byly neurologické obtíže (61,3 %), z nichž většinu tvořila cerebelitida. Bakteriální superinfekce tvořily 38,6 %, nejčastěji se vyskytovaly u dětí do čtyř let věku, přičemž hlavním patogenem byl *Streptococcus pyogenes*. U 4,2 % dětí se vyskytovaly hematologické komplikace (trombocytopenie, anémie) (11). V Kanadské provincii Quebec bylo dle dvouleté retrospektivní studie u celkem 909 pacientů zjištěno, že u dětí byla z komplikací nejčastější kožní bakteriální superinfekce (50 %), pneumonie (13,5 %) a neurologické obtíže (8,4 %). U dospělých se nejvíce vyskytovala pneumonie (43,5 %), trombocytopenie (22,2 %) a bakteriální superinfekce (14,8 %). Bylo konstatováno, že některou z komplikací lze tedy očekávat u 0,29 % pacientů s varicelou (12). Tým autorů ze Saudské Arábie při sledování výskytu komplikací u varicely zjistil, že nejčastější jsou infekce kůže a měkkých tkání (34 %), pneumonie (28 %), bakteriémie (10 %), encefalitidy (7 %) a nekrotizující fasciitidy (7 %). Komplikace u dětí (1,2 %) byly méně časté než u dospělých (1,7 %), ale rozdíl nebyl statisticky významný (13). Porovnáme-li výsledky získané v prezentované studii s výsledky z uvedených literárních pramenů, je patrné, že spektrum uváděných komplikací je prakticky stejné, minimálně se mění pouze jejich statistické zastoupení v jednotlivých souborech. I tady lze předpokládat podíl

lokálních zvyklostí a specifických přístupů v čerpání a poskytování zdravotní péče.

Obsáhlá německá multicentrická studie se zabývala specifickými komplikacemi spojenými s varicelou a jejich poklesem u hospitalizovaných dětí po zavedení plošné vakcinace proti planým neštovicím (21). Zúčastnilo se jí celkem 37 dětských oddělení nemocnic v Bavorsku v letech 2005–2011, tedy rok po zavedeném očkování. Ve druhém největším spolkovém německém státě byly vakcíny proti varicelle a jejich dopady studovány v rámci projektu „Bavarian Varicella-Surveillance Project“ (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). V období před očkováním byly nejčastějšími komplikacemi varicely obtíže neurologické (25,4 %), kožní (23,2 %) a gastrointestinální (15 %) u imunokompetentních dětí mladších 17 let, zatímco u imunokompromitovaných dětí byly nejvíce pozorovány komplikace v rámci onemocnění dolních dýchacích cest (37,5 %), dále hematologické (31,3 %) a gastrointestinální (25 %). Před očkováním byl výskyt varicely v komunitě odhadován na 930 na 100 000 obyvatel s průměrem pěti úmrtí souvisejících s varicelou za rok (29). Očkování proti planým neštovicím bylo zahájeno pro všechny děti ve věku 11–14 měsíců jednorázovou dávkou v roce 2004 (30) a druhou dávkou v 15–23 měsících v roce 2009 (31). Od roku 2006 jsou v Německu k dispozici monovalentní a tetravalentní vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a neštovicím. Tato retrospektivní široká studie je vůbec první studií popisující relevantní dopad zavedené vakcinace proti varicelle současně pro různé typy komplikací spojených s varicelou. Za sedm let, kdy studie probíhala, byla získána data od 1263 hospitalizovaných dětí s komplikovaným průběhem varicely. Byl pozorován výrazný pokles komplikací souvisejících právě s planými neštovicemi, a to celkově o 77 % u dříve zdravých i imunokompromitovaných dětí všech věkových skupin. Nejvýraznější pokles komplikací byl ve věkové skupině do pěti let. Dopad ovlivnil všechny typy komplikací, s největšími redukcemi pro onemocnění respiračního traktu. Onemocnění horních dýchacích cest coby komplikace varicely během pozorování téměř vymizely. Výskyt pneumonií a onemocnění dolních dýchacích cest celkově poklesl o 90 %. Studie rovněž prokázala nižší podíl neurologických (18 % vs. 25 %) komplikací, které často vedou k prodloužení doby hospitalizace. Kožní komplikace poklesly na 14 % oproti 23 %. Vyšší podíl vykazovaly gas-

trointestinální komplikace (27 % vs. 15 %), což mohlo souviset s rotavirovou sezónou, v Německu mimořádně silnou v roce 2006. Některé děti s varicelou tak mohly být současně infikovány i rotaviry, oba viry totiž vykazují podobný sezónní vrchol a týkají se hlavně dětí do pěti let. Podobné výsledky gastrointestinálních komplikací (23 %) v souvislosti s varicelou byly pozorovány v jedné z největších studií v Kanadě (32). Nedávný přehled literatury shrnul roční společenské náklady na komplikace varicely v období před očkováním na 187,5 milionu eur, z čehož 18 % byly přímé náklady na léčbu (33). Hospitalizace z důvodu těžkých až život ohrožujících komplikací varicely jsou hlavními příspěvateli do přímých nákladů na zdravotní péči planých neštovic (34). V Evropě se odhaduje, že hospitalizací z indikace varicely je každoročně přibližně 18 200 až 23 500, převažuje pediatrická populace (35). Pokles pozorovaný u všech komplikací varicely v důsledku zavedení očkování tedy naznačuje značné snížení nejen přímých zdravotních, ale také společenských nákladů. Mezi omezení této studie patří nedostatek informací o trvalých následcích u dětí s komplikovaným průběhem varicely. Nicméně, jak se celkový počet komplikací planých neštovic snížil, je pravděpodobné, že četnost trvalých následků přisuzovaných varicelám se odpovídajícím způsobem snížila se zvyšující se mírou vakcinace.

Náš stát ani společnost nejsou zatím plošně vakcinací proti varicelle příliš nakloněny (4), bohužel mnohdy ani podpora individuálního očkování proti planým neštovicím nemá pozitivní odezvu od laické veřejnosti. Varicela se tak dostává více do popředí zejména díky komplikacím, které jí mohou provázet. Otázkou zůstává i reálná dostupnost jednotlivých vakcín na trhu.

V České republice chyběl odborné veřejnosti dlouhou dobu jednoduchý doporučený postup v případech kontaktu těhotné s planými neštovicemi a pro omezení rizika nákazy dítěte při onemocnění matky. Českou infektologickou společností ČLS JEP byl v dubnu 2018 předložen ucelený Doporučený postup profylaxe a léčby varicely u těhotných a novorozenců (20). Usiluje o stručnost, jednoduchost a snadnou orientaci pomocí tabulek (20). Jednotlivé pokyny vycházejí ze zavedené praxe, epidemiologických údajů, nepočtených studií, zahraničních doporučení i vlastních zkušeností autorů (20). Pro praxi je velmi přínosný, při využívání pasivní imunizace,

tedy specifického imunoglobulinu však mnohdy nastává problém s jeho dostupností a cenou.

Závěr

Ačkoli plané neštovice probíhají převážně benigně, zejména v období dětského věku, je potřeba možné komplikace nejen neopomíjet, ale ani nepodceňovat, a to jak u známých rizikových skupin pacientů, tak i u zcela zdravých dětí bez známé imunoalterace. Nekomplikovaný průběh nelze totiž paušálně předpokládat. Proto je třeba pátrat po známkách rozvoje komplikací. Zvýšenou pozornost zasluhují nejen zmíněné rizikové skupiny, tedy pacienti s imunodeficitem, novorozenecký a dospělý věk, gravidní ženy, ale také děti s atopickou dermatitidou, která je ve vztahu k varicelle dosud opomíjenou diagnózou. Při známém riziku je nejdůležitější snaha předcházet možným komplikacím včasným zajištěním pacienta antivirotikem a důsledně kontrolovat jeho klinický stav. Při volbě antibiotika při sekundární bakteriální infekci se musí zvažovat v prvé řadě stafylokoková a obávanější streptokoková etiologie. U dospělých pacientů a zejména u gravidních žen neopomíejme riziko intersticiální pneumonie, kdy i při chudém klinickém nálezu hrozí následně i fatální průběh.

Jediným způsobem, kterým lze předcházet a kontrolovat šíření varicely ve vnímavé populaci, zůstává aktivní imunizace, v České republice zatím stále málo využívaná. Dnes již jsou k dispozici účinné vakcíny, kterými lze před nákazou chránit děti i dospělé. Očkování je velmi účinné při preventivním podání i postexpozici. Pro specifické skupiny nemocných je po kontaktu s varicelou indikována pasivní imunizace (17, 20).

Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

Literatura:

1. Beneš J (ed.). Infekční lékařství. Praha: Galén, 2009;180–183.
2. Dražan D. Varicella. *Pediatrica pre prax.* 2008;2:101–103.
3. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2006–2019 [online]. Dostupné z: <http://szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2006-2019-absolutne>.
4. Kračmarová R. Varicella: nekončící příběh. *Pediatrica pro praxi.* 2011;12(5):328–331.

5. Roháčová H. Onemocnění vyvolaná virem varicella-zoster. *Pediatrica pro praxi.* 2005;6:284–286.
6. Whitley RJ. Varicella-zoster Virus. In: Mandell D., Bennet's Principles and practise of Infectious diseases, seventh edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010;1963–1971.
7. Kosina P, Krausová J, Kračmarová R, et al. Komplikace varicely u dětí. *Československá pediatrie.* 2009;64(7–8):331–336.
8. Kračmarová R. Komplikace varicely v dětském věku. *Pediatrica pro praxi.* 2016;17(3):137–140.
9. Sedláček D. Jsou komplikace planých neštovic časté? *Pediatrica pro praxi.* 2008;9(4):243–247.
10. Marešová V, Malý M, Kynčl J. Varicella and its complications: a 5-year long retrospective analysis of hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(Suppl 3):669.
11. Ziebold Ch, von Kries R, Lang R, et al. Severe Complications of Varicella in Previously Healthy Children in Germany: A 1-year Survey. *Pediatrics.* 2001;108(5):e79.
12. Rivest P, Bedard L, Valiquette L, et al. Severe complications associated with varicella: Province of Quebec, April 1994 to March 1996. *Can J Infect Dis.* 2001;12(1):21–25.
13. Almuneeff M, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Chickenpox complications in Saudi Arabia: Is it time for route varicella vaccination? *Inf J infect Dis.* 2006;10(2):156–161.
14. Roháčová H. Plané neštovice a jejich možné komplikace. *Medicina pro praxi.* 2016;13(2):58–60.
15. Roubalová K. Laboratorní diagnostika herpetických virů. *Medicina pro praxi.* 2010;7(5):241–244.
16. Schlossberg D. *Clinical Infectious Disease.* Hong Kong: Golden Cup, 2008;1311–1318.
17. Rumlarová Š. Varicella a herpes zoster – možnosti prevence, současný stav, očkování a omezení v praxi. *Remedia.* 2016(4).
18. Van Assen S, Agmon Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:414–422.
19. CDC. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization. 2007;56(No RR 4).
20. Rozsypal H, Blechová Z, Krbková L, et al. Doporučený postup profylaxe a léčby varicely u těhotných a novorozenců. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně [online]. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/DPVaricGrav18.htm>.
21. Hagemann C, Kramer A, Grote V, et al. Specific varicella-related complications and their decrease in hospitalized children after the introduction of general varicella vaccination: results from a multicenter pediatric hospital surveillance study in Bavaria (Germany) [online]. *Infection Diseases Therapy.* (2019)8:597–611. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00273-6>.
22. Hagemann C, Seeger K, Kramer A, et al. Entwicklung der Varizellen-Impfungen und mögliche Einflussfaktoren auf die Impfentscheidung der Eltern im Raum München in den Jahren 2009–2011 nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung. *Gesundheitswesen.* 2017;79:286–95.
23. Hagemann C, Streng A, Kraemer A, et al. Heterogeneity in coverage for measles and varicella vaccination in toddlers—analysis of factors influencing parental acceptance. *BMC Public Health.* 2017;17:724.

24. Streng A, Seeger K, Grote V, et al. Varicella vaccination coverage in Bavaria (Germany) after general vaccine recommendation in 2004. *Vaccine*. 2010;28:5738–45.
25. Streng A, Grote V, Carr D, et al. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology—results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006–2011. *BMC Infect Dis*. 2013;13:303.
26. Streng A, Grote V, Rack-Hoch A, et al. Decline of neurologic varicella complications in children during the first seven years after introduction of universal varicella vaccination in Germany, 2005–2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:79–86.
27. Streng A, Liese JG. Decline of varicella vaccination in German surveillance regions after recommendation of separate first-dose vaccination for varicella and measles-mumps-rubella. *Vaccine*. 2014;32:897–900.
28. Streng A, Wiegering V, Liese JG. Varicella in pediatric oncology patients in the post-vaccine era—analysis of routine hospital data from Bavaria (Germany), 2005–2011. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33:468–79.
29. Bozzola E, Bozzola M. Varicella complications and universal immunization. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:328–30.
30. Robert Koch-Institut. Begründung der STIKO für eine allgemeine Varizellenimpfung. *Epid Bull*. 2004;49:421–3.
31. Robert Koch-Institut. Begründung einer zweiten Varizellenimpfung im Kindesalter. *Epid Bull*. 2009;32:328–36.
32. Tan B, Bettinger J, McConnell A, et al. The effect of funded varicella immunization programs on varicella-related hospitalizations in IMPACT centers, Canada, 2000–2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:956–63.
33. Damm O, Witte J, Wetzka S, et al. Epidemiology and economic burden of measles, mumps, pertussis, and varicella in Germany: a systematic review. *Int J Public Health*. 2016;61:847–60.
34. Horn J, Damm O, Kretzschmar ME et al. Mathematische Modellierung der Effekte des Varizellen-Impfprogramms in Deutschland: Abschlussbericht, Version 1.2. Braunschweig, Bielefeld, Utrecht, Berlin; 16. 9. 2014.
35. Riera-Montes M, Bollaerts K, Heininger U, et al. Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization. *BMC Infect Dis*. 2017;17:353.

Korespondující autorka:
MUDr. Lucie Siráková
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzity obrany
Katedra epidemiologie
Třebešská 1575
500 01
Hradec Králové
Tel.: 973 253 192
E-mail: lucie.sirakova@unob.cz

Clostridium difficile a současné pohledy na léčbu a prevenci *Clostridium difficile* and current views on the treatment and prevention

Petr Šmahel,^{1,2} Roman Chlíbek²

¹Klinika infekčních nemocí FN HK a LF UK Hradec Králové

²Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany

Souhrn:

Více než deset let se o klostridiové kolitidě hovoří jako o jedné z nejvýznamnějších celosvětových nálezů spojených se zdravotnickou péčí. Je známo, že hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj tohoto onemocnění je narušení rovnováhy střevní mikroflóry. Častou a zároveň nejnámější příčinou bývá užívání širokospektrých antibiotik. Intenzivní výzkum mikrobiomu, který v posledních letech probíhá, odhaluje stále nové poznatky a umožňuje tak vývoj nových léků. Fekální bakterioterapie se stala zcela běžnou součástí léčby rekurentních klostridiových kolitid, a naopak se ukazuje, že úpravou střevního mikrobiomu lze ovlivnit i metabolická či imunitní onemocnění. Na základě nových poznatků byl v posledních letech nahrazen metronidazol jako lék první volby vankomycinem a přibýlo nové selektivní antibiotikum fidaxomicin. Ve fázi klinických studií jsou další nové preparáty, které by v budoucnu mohly usnadnit nejen terapii, ale i prevenci klostridiové kolitidy, a tím sesadit toto onemocnění z vedoucích pozic nosokomiálních nálezů.

Klíčová slova: *Clostridium difficile*, *Clostridioides difficile*, klostridiová kolitida, antibiotika, očkování, prevence

Summary:

For more than a decade, *Clostridium difficile* infection has been talked as one of the world's leading health care-related infections. Disruption of intestinal microflora is known to be a major risk factor for the development of this disease. The use of broad-spectrum antibiotics is a common and at the same time the best-known cause. Intensive microbiome research, which has been underway in recent years, is constantly revealing new findings and thus enabling the development of new drugs. Fecal bacteriotherapy has become a completely common part of treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection, and on the contrary, it turns out that the modification of intestinal microbiome can also affect metabolic or immune diseases. Based on new findings, metronidazole has been replaced by vancomycin as a drug of the first choice in recent years, and a new selective antibiotic, fidaxomicin, has been added. Other new drugs are in the phase of clinical trials, which in the future could facilitate not only treatment but also prevention of *Clostridium difficile* infection and thus depose this disease from the leading positions in nosocomial infections.

Key words: *Clostridium difficile*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile* infection, antibiotics, vaccination, prevention

Vakcinologie 2020;14(2): 49–56

Úvod

I přes celosvětovou snahu o lepší prevenci a léčbu zůstává nadále vedoucím etiologickým agens nosokomiálních nálezů *Clostridium difficile* (1). Zvyšující se počty nových případů tak nevysvětlí ani zdokonalující se, a především více dostupná diagnostika, neboť proti tomuto faktoru naopak působí důslednější antibiotická politika, mnohem větší důraz na bariérová a protiepidemická opatření ve zdravotnických zařízeních a nové poznatky v oblasti léčby i prevence. Přestože hlášené počty případů mohou být zatíženy určitou chybou kvůli ne vždy snadné interpretaci výsledků a stejně tak obecně známou „podhlášeností“ infekčních onemocnění, stále platí, že klostridiová kolitida je

nejčastějším průjmovým onemocněním asociovaným s poskytováním zdravotní péče. Právě snadné šíření zejména v nemocničním prostředí přidává tomuto onemocnění na vážnosti. Na základě nových poznatků z oblasti molekulární biologie došlo v roce 2016 ke změně oficiálního názvu. Podle analýzy sekvenací 16S rRNA spadá *Clostridium difficile* do klastru zahrnující druhy čeledi *Peptostreptococcaceae* a nově nese jméno *Clostridioides difficile*. Oproti navrhovanému názvu *Peptoclostridium* umožňuje nové jméno *Clostridioides* zachovat dlouhodobě používané zkratky (například CDI – *Clostridium difficile* infection). Nové jméno bakterie zatím nenašlo větší uplatnění a nadále se tak nejen v praxi,

ale i v odborných publikacích setkáváme s původním a tradičním názvem i přes to, že označení *Clostridioides* je správnější a přesnější (1, 2).

Infekce vyvolaná *Clostridium difficile*

Klostridiová kolitida je onemocněním vyvolané anaerobní, gram pozitivní bakterií *Clostridium difficile*. Ve více než 7 % je součástí běžné střevní mikroflóry člověka, ale i hospodářských a domácích zvířat, vyskytuje se v půdě, odpadních i povrchových vodách (3). Vysokou odolnost klostridií zajišťuje schopnost sporulace. Ta komplikuje nejen léčbu, ale především se tím podílí na vzniku rekurencí onemocnění. Spolu se stolicí se spory klostridií dostávají

do okolí nemocného. Jeden gram stolice může obsahovat řádově 10^6 spor (4, 5). Jako metabolicky inaktivní formy jsou odolné vůči chemickým i fyzikálním vlivům. Jsou rezistentní k antibiotikům, ke kyselinám, k alkoholu, k dezinfekčním prostředkům a na suchém povrchu dokáží přežít více než 12 měsíců. K přenosu onemocnění dochází převážně fekálně-orální cestou a k rozvoji nákazy stačí vnímavému jedinci jen několik spor (6, 7). Díky své odolnosti překonají kyselé prostředí žaludku a v aktivní buňku vyklíčí v tenkém střevě působením primárních žlučových kyselin (8). Za hlavní rizikové faktory vzniku onemocnění jsou považovány vlivy, které ovlivňují střevní mikroflóru, a tím i její schopnost bránit rozvoji klostridiové kolitidy – věk nad 65 let, chronické interní komorbiditidy, onemocnění střeva a stavy po operacích na střevech, snížená imunita, imobilizace, hospitalizace, a především užívání širokospektrých antibiotik. Nejčastěji se jedná o potencované aminopeniciliny, cefalosporiny druhé a třetí generace, fluorchinolony a linkosamidy.

Patogenita *Clostridium difficile* je dána produkcí enzymů a toxinů, které narušují funkci a strukturu enterocytů. Rozlišují se dva hlavní toxiny, které oba působí jak enterotoxickým, tak cytotoxickým účinkem. Navzdory tomu nesou své tradiční názvy „enterotoxin A“ a „cytotoxin B“. Přibližně 6–15 % kmenů může produkovat ještě *C. difficile* transferázu známou pod názvem binární toxin, který je spojován s těžšími průběhy onemocnění (3). Byly však popsány případy závažných průběhů, kdy byla prokázána pouze přítomnost binárního toxinu (9). Konkrétní geny, které kódují příslušné toxiny, lze identifikovat molekulární detekcí, a posoudit tak riziko možného těžšího průběhu. Hlavní genetický lokus, který určuje patogenicitu *Clostridium difficile* je PaLoc (pathogenicity locus). Obsahuje pět

genů – tcdA a TcdB pro oba hlavní toxiny a další tři regulační geny tcdR, tcdEa, tcdC. Přítomnost binárního toxinu určuje gen CDT v oblasti CdtLoc (*C. difficile* transferase locus) (3). Pomocí endocytózy jsou toxiny dopravovány do cytoplazmy buněk střevního epitelu. Zde poškozují cytoskelet a blokují intracelulární transport. Plošné ulcerace se hojí exsudativním zánětem a vznikají charakteristické pablány. Dochází k narušení těsných spojení buněk, k sekreci tekutiny, adhezi neutrofilů a vzniku zánětlivé reakce. To vede ke ztrátě bariérové funkce střevní sliznice, a porušenou střevní bariérou mohou pronikat patogeny do krevního řečiště. V neposlední řadě mohou mít klostridiové toxiny i neurotoxický účinek. Ten se může projevit jenom lehkými subileózními stavy, ale také to může vyústit v život ohrožující komplikaci, kterou je toxický megakolon s perforací (1, 3, 4). S těžšími průběhy a vyšší virulencí bývají spojovány ribotypy 027, 078 a 001. V České republice převažuje ribotyp 176, který pro podobnost bývá označován jako 027-like ribotyp (10).

Mikrobiota je dnes vnímána jako nový orgán, který přesahuje dřívější představy pouze o funkci trávení potravy. Ke kolonizaci sterilní embryonální trávicí trubice dochází bezprostředně po porodu. Prvními organismy osídlujícími střevo novorozence jsou mateřské fekální a vaginální bakterie především z rodu *Enterobacter*, *Streptococcus* a *Staphylococcus*. Tyto aerobní bakterie spotřebou kyslíku vytvářejí vhodné prostředí pro druhou kolonizační vlnu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Tato úvodní kolonizace je zcela zásadní pro rozvoj slizniční imunity a aktivitu epitelálních buněk. Od přechodu kojenice na pevnou stravu už převládá asi z 97 % anaerobní složka mikrobiomu (11). V dospělosti pak na tisíc různých druhů bakterií mezi sebou udržuje těsnou rovnováhu a mechanismem

kolonizační rezistence brání přemnožení patogenních organismů. Zdá se, že velkou roli v rozvoji onemocnění hraje poměr bakteriálních kmenů *Bacteroidetes* a *Firmicutes* (3, 4).

Klostridiová kolitida může probíhat od asymptomatického nosičství přes mírný průjem, který může být závažný více epidemiologicky než klinicky, až po závažné a průjemové onemocnění. Horečka, hypotenze a leukocytóza charakterizují závažný průběh. Stav může být komplikován akutním selháním ledvin či minerálovým rozvratem. Působení toxinů na submukózní neurony může vyvolat subileózní stavy až střevní paralýzu (toxické megakolon). Jedná se o život ohrožující stav s vysokým rizikem spontánní perforace, mortalitou 30–80 % a nutností chirurgické intervence. Vzhledem k výše zmíněné schopnosti klostridií vytvářet spory hrozí riziko rekurencí onemocnění. K těm zpravidla dochází do dvou měsíců. Pravděpodobnost rekurence se po první atace pohybuje mezi 10–25 %. Po druhé atace onemocnění stoupá pravděpodobnost další rekurence až na 65 %. Opakované epizody klostridiové kolitidy mohou mít jak mírnější, tak i těžší průběhy. Přesto s opakovanými atakami stoupá riziko malnutrice, minerálového rozvratu a zejména celkového vyčerpání organismu (1, 4, 12).

Diagnostika

Vzhledem k častému asymptomatickému nosičství *C. difficile* (5 % u dospělých a až 70 % u dětí) (1) je jedním z diagnostických kritérií klostridiové kolitidy přítomnost průjmů. Proto by, s výjimkou epidemiologických důvodů, neměl být testován vzorek formované stolice. Z rutinně dostupných a prováděných testů jsou k dispozici kultivační vyšetření stolice, metodou enzymoimunoesejí (EIA) průkaz přítomnosti specifického enzymu glutamátdehydrogenázy (GDH),

Tab. 1 Vybrané metody diagnostiky klostridiové kolitidy (12)

Diagnostika CDI		
metoda	trvání	poznámka
Průkaz antigenu GDH (EIA)	Hodiny	Neodliší toxigenní a netoxigenní kmen
Průkaz toxinů A a B (EIA)	Hodiny	Negativita nevylučuje onemocnění
Přímý průkaz genu toxinů (PCR)	Hodiny	Nákladné, neodliší živé bakterie od mrtvých
Přímý průkaz (kultivace)	Dny	Určí živá klostridia, citlivost ATB, neodliší netoxigenní kmeny

průkaz přítomnosti toxinů a dále přímý průkaz genů pro tvorbu toxinů metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Vzhledem k limitacím jednotlivých postupů by mělo vyšetření kombinovat minimálně dvě výše uvedené metody. Vzhledem k široké dostupnosti a nízké ceně se tak běžně využívá kombinace EIA vyšetření přítomnosti antigenu GDH a toxinů (13). Vzhledem k náchylnosti vzorku na vlivy vnějšího prostředí a správnou techniku odběru nelze přítomnost GDH při negativě průkazu toxinů interpretovat jako negativní výsledek. V takovém případě je vhodné doplnit vyšetření PCR nebo kultivaci stolice. Metoda PCR sice nedokáže odlišit geny živých bakterií od jejich neviabilních zbytků, zato však významně zpřesňuje diagnostiku a dokáže odlišit jednotlivé ribotypy (tab. 1). Kultivace trvá poměrně dlouhou dobu (přibližně 3 dny) a nedokáže odlišit toxigenní kmeny, mezi její hlavní výhody patří dostupnost, nenáročnost metody a nízká cena. Rutinní kontrolní vyšetření po proběhlé léčbě ani vyšetření asymptomatických pacientů bez průjmu není považováno za indikované. Stejně tak není

doporučeno rutinní testování dětí pod dva roky věku (14).

Aktuální přístupy terapie

Mírné průběhy klostridiové kolitidy specifickou antiinfekční terapií zpravidla nevyžadují. Zásadní je ale minimalizovat vliv rizikových faktorů, které se na rozvoji onemocnění podílely. Po ukončení stávající antibiotické terapie u většiny pacientů s mírným průběhem dochází k vyléčení zpravidla do 5–10 dnů. Pokud je však nezbytné pokračovat v antibiotické léčbě, je vhodné zvážit výměnu antibiotika za lék s užším spektrem účinku. Léky tlumící peristaltiku jsou kontraindikovány vzhledem k potenciálu onemocnění způsobovat ileózní stavy. Stejně tak jako i u jiných infekčních průjmů by mohlo docházet k hromadění metabolitů, toxinů a množení bakterií, což může průběh onemocnění zhoršit. Průjmy v tomto případě mají i očištnou funkci. Podle aktuálních doporučení Infectious Diseases Society of America (IDSA) a Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) je za lék první volby považován vankomycin 125–500

mg perorálně čtyřikrát denně, v závislosti na závažnosti průběhu onemocnění (tab.2) (14).

Výhodou perorálního užití je, že vankomycin, jinak používaný intravenózně, nezasaahuje do systémové cirkulace a působí pouze ve střevě. Nejnovějším preparátem, který byl v roce 2011 schválen k léčbě střevních infekcí způsobených bakterií *Clostridium difficile* jak ve Spojených státech amerických, tak v Evropě, je fidaxomicin. Jedná se o antibiotikum z nové třídy tiacumicinů a jeho struktura je odvozena od lipiarmycinů a clostomicinů. Blokováním zahájení syntézy RNA inhibuje transkripci bakteriální RNA (15). Úzké antimikrobiální spektrum fidaxomicinu proti *Clostridium difficile* představuje na rozdíl od vankomycinu menší narušení střevní mikroflóry. Přestože je klinický efekt léčby oběma antibiotiky srovnatelný, snížení negativního dopadu na střevní mikrobiom při užití fidaxomicinu je spojeno se signifikantně nižším rizikem rekurencí. Bohužel jeho nasazení v běžné praxi je značně limitováno vysokou cenou. Ta ale ve výsledku může být mnohem nižší, vezmou-li

Tab. 2 Doporučená léčba klostridiové kolitidy (14)

Terapie podle Infectious Diseases Society of America (IDSA) a Society for Healthcare Epidemiology of America			
	Klinická data	Doporučená terapie	Síla doporučení / Kvalita důkazů
První epizoda, nezávažný průběh	Leukocytóza (≤ 15000 /ml) Kreatinin $< 1,5$ mg / dl	• VAN 125 mg p.o. 4× denně 10 dní	Silné / Vysoká
		• FDX 200 mg p.o. 2× denně 10 dní	Silné / Vysoká
		• pokud nelze, tak: metronidazol 500 mg p.o. 3× denně 10 dní	Slabé / Vysoká
Druhá epizoda, závažný průběh	Leukocytóza (≥ 15000 /ml) Kreatinin $> 1,5$ mg / dl	• VAN 125 mg p.o. 4× denně 10 dní	Silné / Vysoká
		• FDX 200 mg p.o. 2× denně 10 dní	Silné / Vysoká
První epizoda, fulminantní průběh	Hypotenze, šok ileus Megakolon	• VAN, 500 mg p.o. nebo do NGS 4× denně - při ileu zvážit klyzma s VAN - metronidazol 500 mg i.v. společně s VAN	Silné / Střední (p.o. VAN) Slabé / Nízká (p.r. VAN) Silné / Střední (i.v. METRO)
První rekurence		• VAN 125 mg p.o. 4× denně 10 dní - pokud pro první terapii byl užit metronidazol	Slabé / Nízká
		• Deeskalační terapie VAN p.o. - pokud pro první terapii byl užit vankomycin	Slabé / Nízká
		• FDX 200 mg p.o. 2× denně 10 dní - pokud pro první terapii byl užit vankomycin	Slabé / Střední
Druhá a následující rekurence		• Deeskalační terapie VAN p.o.	Slabé / Nízká
		• VAN 125 mg p.o. 4× denně 10 dní - pak rifaximin 400 mg p.o. 3× denně 20 dní	Slabé / Nízká
		• FDX 200 mg p.o. 2× denně 10 dní	Slabé / Nízká
		Fekální bakterioterapie (FMT)	Silné / Střední

se v úvahu úspory spojené se snížením počtu rekurencí, a tím i nákladů na hospitalizace (16, 17). Za lék první volby byl do nedávna považován metronidazol. Podle metaanalýzy z roku 2017 je užití vankomycinu oproti metronidazolu výhodnější, a i když rozdíl není příliš velký, a to ani v riziku následných rekurencí, je patrný signifikantní pokles třicetidenní mortality u pacientů léčených vankomycinem. Metronidazol tak dnes zůstává vyhrazen pro pacienty, kteří netolerují léčbu jinými preparáty, a pro pacienty, kteří v důsledku ileózního stavu a nemožnosti přijímat perorálně vyžadují intravenózní podání léku (1).

V roce 2018 publikovaná randomizovaná studie fáze 3b/4 porovnávala efekt protrahované pulzní terapie fidaxomicinem (200 mg p.o. 2× denně v 1–5 dnu, následně 200 mg p.o. 1× denně obden v 7–25 dnu) proti standardní léčbě vankomycinem (125 mg p.o. 4× denně po 10 dnů). Ve skupině pacientů léčených fidaxomicinem bylo dosaženo nejenom lepší klinické odpovědi po dobu 30 dnů ($p = 0,030$, OR 1,62 [95% CI: 1,04–2,54]), ale došlo i k významnému snížení rizika rekurencí ($p = 0,00073$, OR 0,29 [95% CI: 0,14–0,60]). Je však třeba další výzkum, neboť studie nezohlednila léčbu recidivujících CDI a nelze vyloučit horší výstupy pro onemocnění se závažným průběhem (18, 19).

Nově vyvíjená antibiotika

Podle našich zkušeností lze usuzovat, že v terénní praxi se v dnešní době v léčbě klostridiové kolitidy uplatňuje stále zejména metronidazol, který je pozvolna vytlačován perorálním vankomycinem. Fidaxomicin je vzhledem ke své ceně předepisován jen sporadicky. Standardně užívaná antibiotika jsou i přes svoji poměrně vysokou účinnost zatížena rizikem rekurencí spojeným s málo selektivním účinkem, a tím i negativním vlivem na střevní mikroflóru. Proto dominuje snaha o vyvinutí nového léku, který by byl v ideálním případě vysoce selektivní, neohrožoval diverzitu mikrobiomu a přitom se nevstřebával ze střeva a mimo dobrého klinického efektu na akutní průběh nemoci by zároveň zamezil jejím dalším rekurencím. Ve vývoji a v různých fázích klinických studií je v současnosti několik preparátů.

Cadazolid (Actelion Pharmaceuticals Ltd.) je baktericidní antibiotikum ze skupiny fluorochinolonů-oxazolidonů

inhibující syntézu proteinů, sporulaci a produkci toxinů. Je dobře tolerované a nevstřebává se ze střeva (20). V porovnání s vankomycinem léčba vykazovala nejen lepší účinnost (46,7–60 % proti 33,3 %), ale i nižší míru rekurencí (18–25 % proti 50 %) (21). Analýza klinického testování fáze 3 zatím nebyla publikována.

Ze stejné skupiny fluorochinolonů-oxazolidonů je i experimentální preparát MCB3837 (Morphochem). Po rozpuštění ve vodě je konvertován na MCB3681, který je určen k intravenóznímu podání a *in vitro* vykazuje nižší minimální inhibiční koncentraci vůči *Clostridium difficile* než metronidazol, vancomycin i fidaxomicin a cadazolid. Podle výsledků první fáze klinického testování byl přípravek dobře tolerován a měl minimální dopad na gramnegativní složku mikrobiomu nejen střevního, ale i kožního, nosního a v orofaryngu. Naopak kromě klostridií signifikantně redukoval množství bifidobakterií, laktobacillů, enterokoků a *S. aureus*. Aktuálně je plánována třetí fáze klinického testování jako léku, který by mohl být volbou v případě vážných a komplikovaných průběhů klostridiové kolitidy, kdy nelze zvolit perorální terapii (22).

Nitazoxanid (Romark Pharmaceuticals) je nekompetitivní inhibitor pyruvát ferredoxin / flavodoxin oxidoreduktázy. Jedná se o širokospektré antiparazitikum a antivirotikum schválené americkým FDA (Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) k léčbě kryptosporidie a giardiázy. Ze studií vyplynulo, že jeho účinek i vliv na následné rekurence je obdobný jako účinek metronidazolu a vankomycinu (19). Výsledky třetí fáze klinického testování, předpokládající užití nitazoxanidu jako léku volby v případě selhání terapie metronidazolem nebo vankomycinem, zatím nebyly publikovány.

Třetí fáze klinického testování byla zahájena s ramoplaninem. Toto glykolipodepsipeptidové antibiotikum získané fermentací *Actinoplanes* sp. narušuje unikátním mechanismem syntézu buněčné stěny vazbou na peptidoglykan. Proto nemá zkříženou rezistenci s ostatními antibiotiky. Vykazuje aktivitu vůči klinicky významným multirezistentním patogenům včetně vankomycin-rezistentním enterokokům (VRE) a methicillin-rezistentním *Staphylococcus aureus* (MRSA). Ve fázi II klinického testování vykazoval ramoplanin podobnou účinnost jako vankomycin, *in vitro* se váže na spory a ničí vegetativní formy *Clostridium*

difficile. Předpokládá se profylaktický účinek vzniku onemocnění navázáním na spory a likvidací bakterie při klíčení (23).

Ridiniolazol (Summit Therapeutics) je nové úzkospektré a nevstřebatelné antibiotikum cílené proti *Clostridium difficile*. Jeho mechanismus účinku zatím není zcela znám, ale předpokládá se jeho schopnost narušovat dělení buněk. Prakticky se nevstřebává ze střevního lumen a vykazuje minimální vliv na střevní mikrobiom. Podle dosavadních výsledků se zdá být účinnější než vankomycin včetně redukce rizika rekurencí. Aktuálně probíhá třetí fáze klinického testování (24).

Tigecyklin (Pfizer) je běžně používané antibiotikum, jeho užití v léčbě CDI ale v současné době není schválené a jeho účinek na klostridia je zkoumán ve studiích. Jeho podání je podle Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) indikováno při komplikovaných infekcích kůže a měkkých tkání (s vyloučením infekcí diabetické nohy a při komplikovaných intraabdominálních infekcích). Jedná se o širokospektré antibiotikum tetracyklinové řady s účinností na multirezistentní kmeny. Do střevního lumen se dostává intestinální sekrecí. Jeho účinek proti *Clostridium difficile* byl pozorován kazuisticky už dříve a použití při klostridiové kolitidě bylo připouštěno v těžkých případech při nutnosti intravenózního podání. Retrospektivní studie Bishopa et al. naznačila, že kombinace terapie tigecyklinu s vankomycinem nebo metronidazolem je při závažné a komplikované klostridiové kolitidě bezpečná a účinná. Závěry prospektivní studie ukončené v roce 2013 zatím nebyly publikovány (25).

Vakcinace

Onemocnění klostridiovou kolitidou vyvolává imunitní odpověď na toxiny, povrchové proteiny a bíčky klostridií. U asymptomatických přenašečů *Clostridium difficile* je snížené riziko rozvoje onemocnění. S vyšší hladinou protilátek je spojena naopak nižší pravděpodobnost rekurencí. Je zřejmé, že na imunitní a zánětlivé reakci záleží nejen průběh, ale i riziko rozvoje onemocnění a jeho rekurencí.

Od roku 1995, kdy byl na zvířecím modelu prokázán efekt formalinem inaktivované kultury *Clostridium difficile* na rozvoj onemocnění a mortalitu, zatím nebyla žádná vakcína uvedena do klinické praxe. Aktuálně probíhá několik studií testujících aktivní imunizaci vakcínami obsahujícími toxoid. V roce 2017 byla ve třetí fázi předčasně

ukončena klinická studie firmy Sanofi Pasteur. V první fázi vykazovala vakcína kompletní sérokonverzi pro toxin A, 75% sérokonverze bylo dosaženo pro toxin B. V případě toxinu A bylo dosaženo trvalé protilátkové odpovědi, hladina protilátek proti toxinu B poklesla po šesti měsících. Preparát úspěšně prošel i studii druhé fáze, které měly za úkol prověřit imunitní odpověď, bezpečnost a účinek proti placebo. Ve třetí fázi klinického hodnocení byla 10 000 účastníků studie aplikována vakcína, zatímco 5 000 účastníků obdrželo pouze placebo. Studie byla předčasně ukončena pro nízkou pravděpodobnost dosažení cílů (19, 26).

Ve třetí fázi klinického testování se v současné době nacházejí dvě parenterální vakcíny. První z nich je přípravek VLA84 (IC84) společnosti Valneva Austria GmbH. Jedná se o rekombinantní vakcínu složenou ze zkrácených fragmentů toxinů A a B. První fáze hodnocení této vakcíny zahrnovala skupinu 60 dospělých dobrovolníků do 65 let věku a skupinu 81 dobrovolníků nad 65 let věku. Obě skupiny byly randomizovány do ramen s různým množstvím a silou dávek. Studie byla ukončena v roce 2013 jako velmi bezpečná, vakcína indukuje vysoké titry protilátek v obou skupinách (27). Závěry druhé fáze testování byly publikovány v roce 2017. 500 zdravých dobrovolníků od 50 do 90 let věku bylo randomizováno do čtyř skupin – skupina se 75 ug antigenu vakcíny VLA84 obsahující jako adjuvans sole hliníku, další dvě skupiny s 200 ug antigenu vakcíny VLA84 buď se solemi, nebo bez solí hliníku, a poslední skupina s placebem. Vakcína byla aplikována intramuskulárně ve dnech 0, 7 a 28. I tato fáze prokázala bezpečnost a dobrou toleranci preparátu a jako optimální dávku s nejvyšší mírou sérokonverze potvrdila dávku 200 ug antigenu bez příměsí hliníku (28).

Společnost Pfizer vyvíjí pod kódovým označením PF-06425090 rekombinantní vakcínu složenou z toxoidů – geneticky detoxifikovaných a chemicky purifikovaných toxinů A a B *Clostridium difficile*. První fáze

klinického testování na dobrovolnících ve věku mezi 50 a 85 lety ukázala dobrou toleranci a bezpečnost intramuskulárního podání ve třech dávkách v nultém, první a šestém měsíci. Celkově dobrá imunitní odpověď na vakcínu však byla nižší v případě preparátu obsahujícího hlinité soli. Druhá fáze byla ukončena v roce 2017. 855 zdravých dospělých ve věku 65–85 let bylo randomizováno do skupin podle dávky antigenu ve vakcíně (100 ug, 200 ug nebo placebo) a podle schématu podávání (0., 1., 6. měsíc, nebo 1., 8., 30. den). Výsledky publikované v lednu 2020 potvrzují vyšší imunitní odpověď u dávky 200 ug proti dávce 100 ug. Zároveň byl prokázán silnější a trvalejší efekt očkování u režimu aplikování dávky po měsících oproti režimu po dnech stejně tak jako více nežádoucích efektů v případě opakování dávky po dnech. Aktuálně probíhají studie třetí fáze klinického testování (NCT03918629, NCT03090191) a jejich ukončení je plánováno na druhou polovinu roku 2020 (29).

Vývoj nové orální vakcíny CDVAX proti *Clostridium difficile* je koordinován Royal Holloway University of London. V roce 2017 proběhla první fáze klinického testování, výsledky zatím nebyly publikovány. Vakcína obsahuje geneticky upravené spóry *Bacillus subtilis*. Ty na svém povrchu nesou antigen, který je součástí toxinu A *Clostridium difficile*. Orální imunizace dokázala ochránit křečky před nákazou virulentním kmenem *Clostridium difficile*. Na rozdíl od injekčních vakcín je v tomto případě antigen prezentován na sliznicích gastrointestinálního traktu (30). Jedná se tak vlastně o hybrid mezi probiotikem a vakcínou.

Probiotika

Počátek teorie užívání živých bakterií sahá do roku 1907, kdy Ilja Mečnikov popsal dlouhověkost obyvatel Balkánu jako efekt konzumace mléčných kysaných výrobků obsahujících živé bakterie. Pojem probiotika je používán od roku 1965 a dnes je definován jako živé mikroorganismy, které,

jsou-li podávány v adekvátním množství, přispívají ke zlepšení zdravotního stavu hostitele. Mimo prevence postantibiotických průjmů mohou mít vliv na atopické ekzémy a alergie, prevenci kolorektálního karcinomu, zácpu, rotavirové infekce kojenců, stimulaci imunity a ovlivnění zánětlivých střevních onemocnění. V případě prevence klostridiové kolitidy a jejích rekurencí probiotika napomáhají obnovit rovnováhu narušeného střevního mikrobiomu ovlivněním kolonizační rezistence. Existuje nepřehledné množství komerčně dostupných probiotik včetně doplňků stravy a potravin obsahujících živé bakteriální kultury. Přesto v drtivé většině hovoříme pouze o třech mikroorganismech, a to o gram pozitivních anaerobních bakteriích rodu *Lactobacillus*, rodu *Bifidobacterium* a podmíněně patogenní kvasince *Saccharomyces boulardii*.

K prevenci průjmů, včetně klostridiové kolitidy, jsou aktuálně doporučovány pouze preparáty obsahující *Saccharomyces boulardii* (12). Proteáza 54-kDa, kterou tyto kvasinky produkují, je schopna inaktivovat oba hlavní toxiny *Clostridium difficile*. Příznivý efekt probiotik obsahujících *Saccharomyces boulardii* byl popsán v roce 2000 ve studii s 168 pacienty léčenými pro klostridiovou kolitidu. V kombinaci s léčbou vysokými dávkami vankomycinu 2 g denně po 10 dní došlo k signifikantnímu poklesu rekurencí CDI na 16,7 % oproti 50 % ve skupině s placebem (31).

Účinek směsi bakterií *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 a *Lactobacillus casei* LBC80R (probiotikum Bio-K+) na postantibiotické průjmy a klostridiovou kolitidu byl zkoumán ve třetí fázi klinické studie v roce 2009. 255 hospitalizovaných pacientů bylo randomizováno do tří skupin podle dávky – 100 miliard c.f.u. (colony-forming units) ve skupině Pro-2, 50 miliard c.f.u. ve skupině Pro-1 a skupina s placebem. První dávka byla podána během 36 hodin po prvním užití antibiotik a pokračovala pět dní po vysazení antibiotik. Sledování po následujících 21 dnů ukázalo nejen dobrou toleranci, ale i účinnost

Tab. 3 Výskyt průjmů a kolitidy u tří skupin subjektů v klinickém hodnocení preventivně podávaného probiotika (32)

BIO-K+ CL-1285 [®] , studie NCT00958308, účinek užívání probiotika			
Skupina	Pro-2	Pro-1	Placebo
Postantibiotické průjmy (AAD)	15,5 %	28,2 %	44,1 %
Klostridiová kolitida (CDI)	1,2 %	9,4 %	23,8 %
Trvání průjmů (AAD) ve dnech	2,8	4,1	6,4

probiotika, prokázanou nižším výskytem průjmů a kolitid ve studiových skupinách, v závislosti na podané dávce, v porovnání s placebo skupinou (tab. 3).

Následně užívalo v desetileté observační studii probiotikum Bio-K+ celkem 44 835 hospitalizovaných pacientů. První dávka byla podána do 12 hodin po prvním užití antibiotika a léčba trvala minimálně 30 dní. Z 18 případů CDI na 10 000 pacientodů klesla incidence CDI na 2,3 případy na 10 000 pacientodů a nebyl zaznamenán žádný případ záhytu laktobacilu v hemokultuře (32, 33).

Další preparát, VSL#3, obsahuje devět různých kmenů bakterií zahrnujících mimo laktobacilů i bifidobakterie. Pozitivní účinky a příznivý efekt jsou popisovány proti průjmům spojeným s abdominální radioterapií a na střevní mikroflóru u pacientů s nespecifickými střevními záněty jako například Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida (34). V randomizované studii bylo u 231 pacientů popsáno snížení případů postantibiotických průjmů (0 % při užívání VSL#3 vs. 11,4 % při placebo), žádný případ klostridiové kolitidy však nebyl zaznamenán ani v jedné skupině.

Betalaktamázy

Beta-laktamová antibiotika patří mezi nejčastější rizikové faktory rozvoje klostridiové kolitidy. Perorálně podávaná rekombinantní betalaktamáza SYN-004 (ribaxamase) se ukázala jako dobře tolerovaná a schopná degradovat beta-laktamová antibiotika ve střevě. Vzhledem k tomu, že se nevstřebává z gastrointestinálního traktu, neměla by tak ovlivňovat systémové účinky antibiotik, ale naopak chránit střevní mikrobiotu a podpořit jeho přirozenou kolonizační rezistenci. Fáze 2b klinického testování potvrdila snížení rizika rozvoje klostridiové kolitidy proti placebo při léčbě intravenózním ceftriaxonem a podpořila další pokračování vývoje preparátu (35).

Laktoferin

Jedním z markerů, který napomáhá odlišit nespecifické střevní záněty například od dráždivého tračníku je fekální laktoferin (laktotransferin). Jedná se o železo vázající glykoprotein ze skupiny transferinů, který je secernován většinou sliznic (do mléka, slin, slz), ale především je složkou granul polymorfonukleárů. Se svoji bakteriocidní a fungicidní aktivitou je součástí zánětlivé odpovědi a jeho

zvýšená hladina koreluje i se závažností probíhající klostridiové infekce. *In vitro* bylo prokázáno, že laktoferin dokáže nejen zpomalit růst klostridií, ale i snížit produkci toxinů. Výsledky studií druhé fáze klinického testování, které zkoumaly užití laktoferinu jako profylaxe postantibiotických průjmů a klostridiové kolitidy, zatím nejsou publikovány (36).

Jako další ze zkoumaných přístupů terapie a prevence CDI lze zmínit protekci střevního epitelu před následky poškození toxinou použitím dipeptidu alanyl-glutaminu, snížení koncentrace toxinů a prozánětlivých faktorů jejich vyvázáním na specifické molekuly, využití kyseliny ursodeoxycholové jako sekundární žlučové kyseliny k inhibici růstu klostridiových spór nebo použití osmotických laxativ k vyčištění střeva před vlastní antibiotickou léčbou klostridiové kolitidy. Všechny tyto postupy jsou v různých fázích klinického testování a v praxi se zatím neuplatňují.

Protilátky

Zvýšená hladina protilátek proti klostridiovým toxinům byla detekována u asymptomatických přenašečů. Ukazuje se, že přítomnost protilátek chrání proti rozvoji rekurence onemocnění. Ve zdravém střevě je průnik protilátek sliznicí minimální. V případě poškození střevních epitelálních buněk vlivem klostridiových toxinů se však schopnost protilátek neutralizovat toxiny a chránit tkáň před dalším poškozením uvnitř střevního lumen uplatní. V současné době jsou známy dvě lidské monoklonální protilátky proti *Clostridium difficile*. Actoxumab je monoklonální protilátka proti toxinu A a bezlotoxumab je protilátka proti toxinu B. Ve studiích třetí fáze testujících účinnost bezlotoxumabu oproti placebo byla prokázána nižší míra rekurence (MODIFY I a II: 16,5 % proti 26,6 %; $p < 0,0001$) a lepší klinická odpověď (63,5 % proti 53,7 % $p = 0,0001$). Kombinace s actoxumabem se ukázala jako neefektivní. Z toho vyplývá, že terapeuticky účinné je podání protilátky proti klostridiovému toxinu B. V současné době je bezlotoxumab (Zinplava) schválen k prevenci rekurence klostridiové kolitidy u vysoce rizikových pacientů (37, 38).

Parenterální podání polyklonálních protilátek jako intravenózní imunoglobulin (IVIG) nebo sérový bovinní imunoglobulin (SBI) v prevenci a léčbě klostridiové

kolitidy je známo z kazuistik a probíhajících studií, ale v rutinní praxi se neuplatňuje. Polyklonální protilátky určené k perorálnímu užití, díky přímé přítomnosti ve střevě, mají potenciál být účinné nejenom proti toxinům, ale také přímo proti buňkám klostridií a proti spóram. Preparáty vyrobené z koňského nebo kravského mléka jsou zatím předmětem klinických studií.

Obnovení mikrobiomu

První zmínky o využití stolice jako léčby jsou už ze staré Číny, kde „žlutou polévkou“ léčili závažné otravy jídlem a průjmy. V následujících stoletích existuje mnoho různých více či méně sofistikovaných pokusů o využití střevního mikrobiomu k léčebným účelům – od požívání velbloudích výkalů beduíny jako léčby dyzenterie až po experiment amerického chirurga Dr. Eisemana v roce 1958, který klyzmatem ze stolice zdravých dárců úspěšně vyléčil čtyři pacienty s pseudomembranózní kolitidou (39). Ještě před několika lety se o této metodě hovořilo a psalo spíše jako o kuriozitě s mnoha etickými překážkami. Přesto se zejména zásluhou infektologů z kliniky infekčních chorob v Brně začala od roku 2010 využívat fekální bakterioterapie (fecal microbiota transplant – FMT) i v České republice a dnes se stala zlatým standardem v prevenci rekurentních klostridiových infekcí (4). Nazojejunální sondou, zmrazenými kapslemi, kolonoskopicky nebo formou klyzmatu se aplikuje do postiženého střeva pacienta suspenze vytvořená ze stolice zdravého dárce. Ta je tvořena převážně směsí mikroorganismů a metabolitů střevního mikrobiomu dárce a je schopna obnovit narušenou rovnováhu střevní mikrobioty příjemce. Tato metoda je všeobecně velmi dobře tolerována, její úspěšnost je ověřena mnoha pracemi a převyšuje 90 %. V praxi tak potvrzuje premisu, že zdravý a funkční mikrobiom je nejučinnější prevence nejenom klostridiové kolitidy. Funkce mikrobiomu výrazně přesahuje pouhou schopnost trávení a bariéry, ale podílí se dále i na metabolických a imunitních procesech. Proto je předmětem zkoumání možnost ovlivnit fekální bakterioterapii i jiná onemocnění, jako například obezitu, diabetes mellitus nebo nespecifické střevní záněty.

K provedení fekální bakterioterapie se dnes využívá stolice zdravých dobrovolníků zpravidla z domácnosti pacienta. I přes důsledné vyšetření tak mimo rizika

iatrogenního přenosu infekčních chorob spíše vyvstává otázka, co vše, mimo množství klostridiových spor, můžeme vlastně úpravou střevního mikrobiomu ovlivnit. Proto jsou i nadále důležité výzkumy, které se snaží nahradit suspenzi ze stolice jasně definovanými, a tím i bezpečnějšími směsmi mikroorganismů.

Závěr

Přestože v současné době máme k dispozici účinnou léčbu klostridiové kolitidy, v klinické praxi by našlo uplatnění další selektivní a nevstřebatelné antibiotikum. Nejen pro vlastní léčebný efekt, ale zejména pro snížení recidiv onemocnění a omezení šíření spór. Stejně tak vhodné intravenózní antibiotikum pro pacienty se zástavou peristaltiky by zlepšilo možnosti léčby. Dostupnost terapie novými preparáty však limituje jejich vysoká cena.

Vzhledem k tomu, že klostridiová kolitida představuje nejčastější nozokomiální průjemové onemocnění, je nezbytný i důraz na prevenci. Velké naděje jsou vkládané do vývoje vakcín jako možnosti ochrany rizikové populace. I přes širokou dostupnost probiotik je na místě obezřetnost. Z nežádoucích účinků je zmiňováno zejména riziko systémových mykotických infekcí imunosuprimovaných pacientů léčených kvasinkou *S. boulardii* či negativní vliv levotočivé kyseliny mléčné tvořené laktobacily (20). Probíhající studie by tak měly do budoucna zpřesnit pohled na indikace, délku léčby a možné vedlejší efekty podávání živých bakterií. Vzhledem k velmi úzkému spektru bakterií obsažených v probiotických preparátech se nezdá pravděpodobné, že by tato skupina léků dokázala nahradit fekální bakterioterapii ve vši její komplexnosti. Přesto však může významně přispět k ochraně střevního mikrobiomu při celkové antibiotické léčbě. Vyvinutí syntetické a bezpečné náhrady stolice by významně zjednodušilo možnost a dostupnost obnovení homeostázy střevní mikroflóry, a tím i její narušené funkce. Přes všechny možnosti terapie, prevence i slibné vyhlídky však má i nadále zcela zásadní a nezaměnitelný význam důsledné dodržování protiepidemických opatření, zejména pak u nemocničního personálu.

Literatura:

1. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimona A, et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(7):1211–1221.

2. Krůtová M, Nyč O. Clostridium (Clostridioides) difficile. Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, PRAHA). 2017;26:11–12.

3. Qu HQ, Jiang ZD. Clostridium difficile infection in diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;105(3):285–294.

4. Polák P, Husa P. Kolitida způsobená Clostridium difficile – závažná epidemie současnosti. Prakt lékařem. 2015;11(2):58–60.

5. Polák P, Husa P, Freibergová M. Kolitida způsobená Clostridium difficile, její příčiny a aktuální možnosti léčby v širších souvislostech. Interní Med. 2014;16(6):241–243.

6. Rineh A, Kelso MJ, Vatansever F, Tegos GP, Hamblin MR. Clostridium difficile infection: molecular pathogenesis and novel therapeutics. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(1):131–150.

7. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. Trends Microbiol. 2014;22(7):406–416.

8. Kochan TJ, Somers MJ, Kaiser AM, Shoshiev MS, Hagan AK, Hastie JL, et al. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of Clostridium difficile spores [published correction appears in PLoS Pathog. 2017;13(9):e1006605]. PLoS Pathog. 2017;13(7):e1006443.

9. Androga, G. O., Hart, J., Foster, N. F., Charles, A., Forbes, D., & Riley, T. V. Infection with toxin A-negative, toxin B-negative, binary toxin-positive Clostridium difficile in a young patient with ulcerative colitis. J Clin Microbiol. 2015;53:3702–3704.

10. Krůtová M, Nyč O. Clostridium difficile remains a medical challenge. Rozhl Chir. 2017;96(10):411–414.

11. Krejsek J, Kudlová M, Koláčková M, Novosad J. Nutrice, probiotika a imunitní systém II. část: Nutrice, přirozená slizniční mikroflóra a individuální imunitní reaktivita. Pediatr praxi. 2007;8(3):156–162.

12. Beneš J, Husa P, Nyč O, Polívková S. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané Clostridium difficile. Klin mikrobiol inf lék. 2014;20(2):56–66.

13. Cançado GGL, Silva ROS, Nader AP, Lobato FCF, Vilela EG. Impact of simultaneous glutamate dehydrogenase and toxin A/B rapid immunoassay on Clostridium difficile diagnosis and treatment in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(2):393–396.

14. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1–e48.

15. Součková L, Ruzsíková A. Nová antibiotika v klinické praxi a výzkumu. Klin Farmakol Farm. 2016;30(3):23–28.

16. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection. New England Journal of Medicine. 2011;364(5):422–431.

17. Bartsch SM, Umscheid CA, Fishman N, Lee BY. Is fidaxomicin worth the cost? An economic analysis. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57(4):555–561.

18. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. The Lancet. Infectious diseases. 2018;18(3):296–307.

19. Dieterle MG, Rao K, Young VB. Novel therapies and preventative strategies for primary and recurrent Clostridium difficile infections. Annals of the New York Academy of Sciences. 2019;1435(1):110–138.

20. Locher HH, Caspers P, Bruyere T, Schroeder S, Pfaff P, Knezevic A, et al. Investigations of the mode of action and resistance development of cadazolid, a new antibiotic for treatment of Clostridium difficile infections. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):901–908.

21. Louie T, Nord CE, Talbot GH, Wilcox M, Gerding DN, Buitrago M, et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 2 Study Evaluating the Novel Antibiotic Cadazolid in Patients with Clostridium difficile Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):6266–73.

22. Witzky A, Tollerson R, Ibba M. Translational control of antibiotic resistance. Open biology. 2019;9(7):190051.

23. de la Cruz M, González I, Parish CA, Onishi R, Tormo JR, Martín J, et al. Production of Ramoplanin and Ramoplanin Analogs by Actinomycetes. Frontiers in microbiology. 2017;8:343.

24. Cho JC, Crotty MP, Pardo J. Ridinilazole: a novel antimicrobial for Clostridium difficile infection. Annals of gastroenterology. 2019;32(2):134–140.

25. Bishop EJ, Tiruvoipati R, Metcalfe J, Marshall C, Botha J, Kelley PG. The outcome of patients with severe and severe-complicated Clostridium difficile infection treated with tigecycline combination therapy: a retrospective observational study. Intern Med J. 2018;48(6):651–660.

26. Giau VV, Lee H, An S, Hulme J. Recent advances in the treatment of C. difficile using biotherapeutic agents. Infection and drug resistance. 2019;12:1597–1615.

27. Bézay N, Ayad A, Dubischar K, Firbas C, Hochreiter R, Kiermayr S, et al. Safety, immunogenicity and dose response of VLA84, a new vaccine candidate against Clostridium difficile, in healthy volunteers. Vaccine. 2016;34(23):2585–2592.

28. Dubischar K, Bézay N, Hochreiter R, Jelinek T, Kadlecck V, Kiermayr S. A phase 2 dose confirmation immunogenicity and safety study of VLA84, a Clostridium difficile vaccine candidate, in adults aged 50 years and older. ECCMID. 2017; Session: EV020.

29. Kitchin N, Remich SA, Peterson J, Peng Y, Gruber WC, Jansen KU, et al. A Phase 2 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Two 3-Dose Regimens of a Clostridium difficile Vaccine in Healthy US Adults Aged 65 to 85 Years. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020;70(1):1–10.

30. Oral Vaccination against Clostridium difficile Infection [online]. European commission. CORDIS EU research results. Dostupné z: <https://cordis.europa.eu/project/id/601810/reporting>.

31. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile

disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;31(4):1012–1017.

32. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(7):1636–1641.

33. Maziade PJ, Pereira P, Goldstein EJ. A Decade of Experience in Primary Prevention of *Clostridium difficile* Infection at a Community Hospital Using the Probiotic Combination *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R, and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 (Bio-K+). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(Suppl 2):S144–S147.

34. Rada V. Využití probiotik, prebiotik a synbiotik. *Med praxi*. 2011;8(1):10–15.

35. Kokai-Kun JF, Roberts T, Coughlin O, Le C, Whalen H, Stevenson R, et al. Use of ribaxamase (SYN-004), a β -lactamase, to prevent *Clostridium difficile* infection in β -lactam-treated patients: a double-blind, phase 2b, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 2019;19(5):487–496.

36. Sidhu R, Wilson P, Wright A, Yau CWH, D'Cruz FA, et al. Faecal lactoferrin – a novel test to differentiate between the irritable and inflamed bowel? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;31:1365–1370.

37. Posteraro B, Pea F, Masucci L, Posteraro P, Sanguinetti M. Actoxumab + bezlotoxumab combination: what promise for *Clostridium difficile* treatment? *Expert opinion on biological therapy*. 2018;18(4):469–476.

38. Alonso CD, Mahoney MV. Bezlotoxumab for the

prevention of *Clostridium difficile* infection: a review of current evidence and safety profile. *Infection and drug resistance*. 2018;12:1–9.

39. de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut microbes*. 2017;8(3):253–267.

Korespondující autor:

MUDr. Petr Šmahel

Klinika infekčních nemocí

FN Hradec Králové

a LF UK Hradec Králové

Sokolská 581

Hradec Králové, 500 05

E-mail: petrsmahel@icloud.com

Výskyt a šíření nového virového onemocnění SFTS v Číně, Japonsku a Koreji

Occurrence and spread of novel SFTS viral disease in China, Japan and Korea

Michaela Špačková, Hana Orlíková

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav

Souhrn:

V roce 2010 byl v Číně popsán nový virus s epidemickým potenciálem; virus SFTSV (Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus), patří mezi fleboviry čeledi *Bunyaviridae*. Je rozšířen v Číně, Severní i Jižní Koreji, Japonsku a nově byl zjištěn také ve Vietnamu. Virus způsobuje syndrom vysoké horečky s trombocytopenií (SFTS, Severe fever with thrombocytopenia syndrome). Kromě horečky se projevuje gastrointestinálními a hemoragickými příznaky, trombocytopenií, leukocytopenií, zvýšenými hladinami sérových enzymů (AST, ALT, LDH, kreatinín aj.) a lokalizovanou lymfadenopatií. Velmi vzácně se onemocnění může projevit také reaktivní plasmocytózou, která může připomínat mnohočetný myelom. Smrtnost je udávána v rozmezí 5,3–32,6 %. Virus je na člověka přenášen klíšťaty (*Haemaphysalis longicornis*, *Amblyomma testudinarium*, *Rhipicephalus microplus* aj.). Bylo rovněž popsáno několik případů přímého mezilidského přenosu při kontaktu nechráněné kůže s krví a jinými tělními tekutinami nakaženého a nozokomiální přenos. Rezervoárem nákazy jsou obratlovci, divoká zvěř i užitková zvířata. Nejvyšší séroprevalence viru byla zjištěna u koz nebo dobytka. Vakcinace ani specifická terapie nejsou dostupné. Prevence v endemických oblastech v současné době spočívá v ochraně před klíšťaty, včasné diagnostice a symptomatické léčbě.

Klíčová slova: nově se objevující infekce, Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS, onemocnění přenášená vektory, onemocnění přenášená klíšťaty, infekční onemocnění, cestovní medicína

Summary:

In 2010, new virus with epidemic potential was described in China. SFTSV (Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus) belongs to genus *Phlebovirus*, family *Bunyaviridae*. The virus was reported in China, North and South Korea, Japan and newly also in Vietnam. It causes Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS); fever, gastrointestinal and hemorrhagic symptoms, thrombocytopenia, leukocytopenia, elevated serum enzyme levels and localized lymphadenopathy. Very rarely, might be accompanied with reactive plasmocytosis, which might imitate multiple myeloma. Estimated case fatality rate varies between 5.3–32.6 %. Virus is transmitted on humans by ticks (e.g. *Haemaphysalis longicornis*, *Amblyomma testudinarium* and *Rhipicephalus microplus*). Another transmission mode is direct contact of uncovered skin with blood and other body fluids of infected person. Nosocomial transmission also occurred. Reservoir of the infection are vertebrates, both wild and domestic animals. The highest seroprevalence was detected in goats and cattle generally. Neither vaccination, nor specific therapy is available. The non-specific preventive measures are avoiding tick bites in endemic regions, early diagnosis and treatment.

Keywords: newly emerging infectious disease, Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS, vector-borne diseases, tick-borne diseases, infectious diseases, travel medicine

Vakcinologie 2020;14(2):57–60

Úvod

První případ onemocnění SFTS (Severe fever with thrombocytopenia syndrome, syndrom vysoké horečky s trombocytopenií) byl popsán v září 2006 v provincii Anhui (okres Dingyuan) v Číně (1). Podobné případy byly následně detekovány v dalších, zejména severovýchodních oblastech Číny (2). Původce byl izolován v roce 2010 (2) a pojmenován SFTSV (Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus). Od roku 2010 do října 2016 bylo v Číně popsáno více než 7000

případů SFTS. Smrtnost je udávána v rozmezí 5,3–32,6 % (3–6). Ojedinelé případy byly od roku 2009 popsány také v Severní Koreji (7) a v roce 2012 také v Japonsku a Jižní Koreji (1, 8). V Jižní Koreji se virus nyní vyskytuje zejména v hornatých oblastech východní a jihovýchodní části země a na ostrově Jeju (5), přičemž hlášení tohoto onemocnění je v zemi povinné a incidence se v letech 2013–2015 zvyšovala s maximem případů v období od května do října. V městských oblastech byl virus detekován

výjimečně, a to v případech nozokomiálního přenosu nebo na venkovských předměstích (5). Nově byl virus zjištěn také ve Vietnamu (9). Virus napadá většinu orgánů a tkání lidského těla; včasné stanovení správné diagnózy a zahájení adekvátní léčby je pro přežití pacienta stěžejní.

Etiologické agens

Původcem SFTS je 80–100 nm velký oválný obalený virus z čeledi *Bunyaviridae*, původně pojmenovaný a známý pod názvem

Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV), který byl následně přejmenován na *Huaiyangshan banyangvirus*, rod *Banyangvirus*, čeledi *Phenuiviridae* (podle poslední International Committee on Taxonomy of Viruses) (10, 11). Jeho genom se skládá ze tří segmentů RNA s negativní polaritou (malý, středně velký a velký segment). Genetická diverzita tohoto viru je malá, z více než 90 % jsou segmenty všech izolátů viru shodné, přesto je virus členěn do tří genetických sublinií A–E. Genetické studie ukazují schopnost rychlé mutace viru, schopnost přirozeného reassortementu a homologních rekombinací. Tím je dána vysoká patogenita a transmisibilita viru mezi jednotlivými vektory a hostiteli.

Patogeneze

Patogeneze SFTS u člověka není zevrubně popsána, ale společným rysem pro všechny viry čeledi *Bunyviridae* je jejich schopnost inhibovat imunitní systém hostitele a rychle se v něm replikovat. Typický je pokles CD4 a CD8 T-lymfocytů, vzestup hladin přirozených zabíječů (NK buněk) v akutní fázi onemocnění, což dále zvyšuje riziko sekundární infekce. NK buňky svou imunoregulační funkcí zajišťují zvýšení produkce cytokinů (IFN- γ , TNF- α , IL-10, a G-CSF); jejich koncentrace jsou přímo úměrné závažnosti onemocnění (1). Obranný faktor IFN- β u pacientů téměř není detekovatelný, podobně jako u jiných onemocnění způsobených Bunyaviry. Pokud počáteční protizánětlivá odpověď organismu není dostatečná, dojde k napadení somatických buněk a k vyplavení extrémního množství prozánětlivých cytokinů, jež dále vedou k patologickým lézím. Hemoragické symptomy jsou ovlivněny mimo jiné zvýšenou hladinou TNF- α (1). SFTSV adhezuje ke krevním destičkám, je detekován a fagocytován makrofágy čímž následně vzniká trombocytopenie. Virus je schopen napadat a množit se v mnoha typech lidských buněk, zejména však v buňkách retikuloendoteliálního systému. Infikované monocyty jsou téměř intaktní a je u nich potlačena schopnost apoptózy, což umožňuje perzistenci infekce a šíření viru dále do organismu lymfatickou cestou. Makrofágy jsou naopak (na myších modelech) schopny organismus od infekce očistit.

Epidemiologie

V rámci sérologického testování v různých studiích byla zjištěna séroprevalence SFTSV protilátek u lidí v Číně 1,0–3,8 %, což

naznačuje, že mezi místními obyvateli virus běžně cirkuluje a jen malé procento pozitivních jedinců onemocní SFTS (incidence 0,03–0,05 případů / 1000 obyvatel) (1). Virus je přenášen především klíšťaty. Klíšťata slouží nejen jako vektor, ale také jako rezervoár SFTSV, a byl prokázán transovariální i transstadiální přenos viru (12, 13). V Číně byla zjištěna prevalence pozitivních klíšťat *Haemaphysalis longicornis* (klíšť dlouhorohý) 0,2–4,9 % a *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (piják tropický) 0,6 % (10). Dále byl virus detekován také v *Amblyomma testudinarium* (klíště asijské) (10) a ve všech vývojových stádiích klíšťat *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis flava*, *Ixodes nipponensis* přisátých na divoké zvěři (srnčík čínský, srnec sibiřský, divoké prase, goral, psík mývalovitý) a ptácích (vrána černá) (14). SFTSV byl nalezen v *Amblyomma testudinarium* a *I. nipponensis* u plazů (ještěrky, hadi) (15). V komárech virus SFTS prokázán nebyl (1). V několika případech byl popsán přímý mezilidský přenos krví a tělními tekutinami, přenos kontaktem nechráněné kůže s tělními tekutinami nemocného (1, 16) a při úzkém kontaktu v rodině při péči o nemocného či mrtvého (1, 12, 17, 18), dále také nozokomiální přenos (5, 19).

Virus pravděpodobně cirkuluje v enzootickém cyklu obratlovec – vektor – obratlovec, přičemž u zvířat zřejmě nezpůsobuje žádné klinické onemocnění. V rámci séroprevalenčních studií v Číně byl virus zjištěn u domácích koz, jiného dobytka, psů, kuřat i prasat (1). Virus byl také nalezen u hlodavců; séroprevalence byla 7 % u myšice temnopásé (*Apodemus agrarius*) a 8 % u myši domácí (*Mus musculus*) a potkana obecného (*Rattus norvegicus*) (1). (Zajímavostí je, že v USA byl v roce 2009 popsán SFTS geneticky velmi příbuzný flebovirus *Heartland*, který je přenášen klíšťaty *Amblyomma americanum*. Má shodné klinické příznaky, patofyziologii i léčbu. Protilátky proti nukleoproteinu SFTSV byly v USA [Minesotě] detekovány u koz, ovcí, jiného dobytka, jelenů bílých a losů [20].)

V Číně se případy většinou objevují sporadicky v jarních a letních měsících (nejvíce od dubna do května, v období sběru čajových lístků) (21). Rizikovou skupinou jsou zejména farmáři v endemických rurálních oblastech; 97 % případů v Číně byli farmáři žijící v lesnatých a kopcovitých oblastech a zemědělci pracující na polích; pacienti byli většinou lidé ve věku 35–80 let v kontaktu s klíštětem (1, 21). Mnoho těchto pacientů udávalo přisátí klíštěte sedm až devět dní

před onemocněním. Zdravotnický personál, příbuzní a další osoby v kontaktu jsou druhou nejrizikovější skupinou, zejména pokud se starají o pacienty s hemoragickými projevy onemocnění (1). Rizikovými faktory jsou dále jakékoliv aktivity ve venkovských oblastech, kempování a turistika. Krev nakažených zvířat je považována za rizikovou pro přenos onemocnění a veterináři i chovatelé jsou proto další rizikovou skupinou (22).

V popsáných případech nozokomiálního přenosu byli infikováni mimo jiné zdravotníci, avšak v těchto případech byl průběh onemocnění většinou mírný nebo asymptomatický, zjištěn pouze přítomnou sérokonverzí pacientů (5, 19).

Klinický náález

Inkubační doba je obvykle 5–14 dní (v průměru 9 dní) (1). První příznaky onemocnění jsou nespecifické a někteří pacienti mohou být proto nesprávně diagnostikováni. Mezi hlavní příznaky onemocnění patří horečka (95,3 % případů), bolesti svalů (81,1 %), únava (77,7 %), anorexie (75,4 %), nauzea (65,8 %) a zvracení (51,5 %). Horečka (38–41 °C) bývá provázena chřipkovými projevy, obvykle má náhlý začátek a trvá 5–11 dní; v této fázi je v krvi detekovatelná vysoká virová nálož, což je významný marker pro stanovení diagnózy. Horečku společně s trombocytopenií a leukopenií má přes 90 % pacientů (5). Dalšími běžnými příznaky jsou závratě (47,0 %), celková nevolnost (46,4 %), zimnice (46,2 %), průjem (44,8 %), bolesti hlavy (43,9 %), lymfadenopatie (42,8 %) a kašel (42,8 %). Popsány byly rovněž bolesti kloubů (34,1 %) a petechie (23,3 %). Někteří pacienti mají neurologické nebo respirační obtíže či hepatosplenomegalii (3). Neurologické projevy mohou zahrnovat apatii, křeče, svalový třes a kóma (23). Velmi vzácně se onemocnění může projevit reaktivní plasmocytózou, která může připomínat mnohočetný myelom (3). Po fázi horečnatého chřipkovitého onemocnění v další fázi následuje buď progresse a mnohočetné orgánové selhání (obvykle 5–14 dní po začátku onemocnění), nebo dochází k rekonvalescenci pacienta (11–19 dní od začátku onemocnění). Prognóza je horší u imunosuprimovaných a starších jedinců, u pacientů s hyponatrémií a u těch s krvácivými projevy. Závažný je také průběh onemocnění u pacientů se sekundární infekcí. U fatálních případů zůstávají zmatenost, virémie a hladiny laboratorních markerů onemocnění (viz níže) po celou

dobu vysoké. Průměrná doba přežití fatálních případů od prvních příznaků byla v Jižní Koreji 9,5 dne (5).

Laboratorní nález

Z laboratorních výsledků je velmi častá trombocytopenie (96,0 %), leukopenie (91,8 %), zvýšené hladiny AST (95,4 %), ALT (92,6 %), LDH (91,8 %), IL-6, IL-10, G-CSF, IFN- γ , dále hypokalcémie (82,7 %), proteinurie (78,0 %) a prodloužený APTT (77,2 %) (1, 24). Pozorovány byly rovněž vysoké sérové hladiny kreatinínázy a její MB frakce (CK-MB), amylázy, LPS a kreatininu, hematurie nebo okultní krvácení ze stolice (3). Vysoká virémie přetrvává jeden až šest dní od začátku onemocnění (24). Zvýšené hladiny CRP a prodloužený APTT byly faktory zjištěné ve zvýšené míře u pacientů, u nichž onemocnění vedlo k úmrtí (5). U přeživších se laboratorní markery navrátí k normálním hladinám do tří až čtyř týdnů od začátku onemocnění.

Diagnostika

Včasná diagnostika onemocnění je stěžejní pro zabránění případného dalšího šíření infekce mezi kontakty a pro včasné zahájení symptomatické léčby. Onemocnění je suspektní při pobytu v endemických oblastech, pozitivních rizikových faktorech, aktivní sezóně klíšťat, přisátí klíštěte v nedávné minulosti či při kontaktu s nemocnou osobou. RT-PCR (reverzní transkripcie a polymerázová řetězová reakce) je vysoce specifická, senzitivní a rychlá metoda pro diagnostiku SFTSV. Je také možno využít konvenční (25, 26) nebo multiplex real-time RT-PCR, která je schopna detekovat několik virových agens najednou (27). Techniky izotermické amplifikace RNA jsou rovněž dostupné a mají vysokou senzitivitu a specifitu (28, 29). Ačkoliv virémie může být v průběhu onemocnění vysoká, její trvání je velmi krátké. Specifické protilátky jsou detekovatelné od sedmého dne po začátku onemocnění; IgM mizí obvykle do čtyř měsíců a IgG přetrvávají po dobu minimálně pěti let. Čtyřnásobný vzestup titru protilátek je považován za průkaz infekce. Mezi používané sérologické metody patří ELISA, nepřímé imunofluorescenční metody a virus neutralizační test, jež by měl být zlatým standardem sérologické diagnostiky (1). K izolaci viru a jiné práci s infekčním agens SFTSV je nutné laboratorní zabezpečení BSL-3 (1, 24). Diferenciální diagnostika zahrnuje jiné hemoragické horečky z renálním

syndromem, dengue, trombocytopenickou purpuru, skvrnitý tyfus, leptospirózu, ehrlichiozu, lidskou anaplazmózu, ale také například hemofagocytární lymfohistiocytózu (HLH) primárně zapříčiněnou infekčním agens (30).

Léčba

Specifická léčba SFTS není dostupná. Podpůrná terapie zahrnuje klid na lůžku, podávání tekuté nebo polotuhé stravy a dostatek tekutin (1). Při závažném průběhu onemocnění je nutné zajistit energetickou bilanci a metabolickou rovnováhu organismu intravenózní cestou. Horečku snižujeme fyzikálními metodami či antipyretiky, při významném krvácení nebo výrazné trombocytémii jsou aplikovány náplavy trombocytů a plazma, u velmi těžké neutropenie je podáván G-CSF. V případě sekundárních bakteriálních nebo mykotických infekcí jsou podávána antibiotika podle citlivosti a/nebo antimykotika. V některých případech je nutná také psychologická intervence. Monoterapie ribavirinem má velmi malý klinický přínos u SFTS (30). Neutralizační protilátky snižují virémii, brání diseminaci onemocnění a pravděpodobně snižují riziko závažného průběhu onemocnění (1). *In vitro* byly s nadějnými výsledky zkoumány lidské monoklonální protilátky 4, 5; ty mohou být použity k prevenci onemocnění u lidí v úzkém kontaktu s nakaženou osobou. Byly popsány rovněž případy úspěšné léčby kombinací plazmaferézy a ribavirinu u pacientů se závažným průběhem SFTS (1), zkoušena byla také léčba konvalescentní plasmou (5, 23) a kombinace intravenózních imunoglobulinů (IVIG) s kortikosteroidy (31). Účinnou léčbou by mohl být také favipiravir či kombinace ribavirinu s interferony (32–34).

Prevence

Očkování ani specifická antivirotická léčba proti SFTS momentálně nejsou dostupné. Na vývoji vakcíny proti SFTSV se v současnosti podílejí dva výrobci vakcín v Číně (35). Lidé žijící v endemických oblastech a osoby cestující do těchto oblastí by měli dodržovat následující preventivní opatření: chránit se před klíšťaty (proti přisátí, ale také při manipulaci s nimi), vyhnout se lesnatým a travnatým venkovským oblastem, kde je to možné, používat repelenty a insekticidy (např. DEET, permethrin), pravidelně sebe i svá domácí zvířata prohlížet a klíšťata včas bezpečným způsobem odstraňovat. Při

kontaktu s nemocnou osobou je nutné dodržovat standardní bariérový ošetřovatelský režim (k vlastní ochraně a také z důvodu prevence sekundárních infekcí); používat rukavice, brýle nebo štít a další osobní ochranné prostředky k zabránění přímého kontaktu s tělními tekutinami (1). Pacienti s SFTS by měli být izolováni, dokud je u nich virémie detekovatelná (většinou 1–6 dní po začátku onemocnění) (1, 5). Osoby v přímém kontaktu s pacientem by měly být pod lékařským dohledem po dobu maximální inkubační doby (14 dní) a je možné jim nabídnout profylaxi ribavirinem nebo lidskými monoklonálními protilátkami. SFTSV je citlivý k prostředí a běžným dezinfekčním prostředkům; povrchy kontaminované krví a jinými tělními tekutinami pozitivního pacienta by měly být okamžitě dekontaminovány (1).

Závěr

SFTS patří mezi nově se objevující infekce; jeho rozšíření je zatím zdokumentováno u klíšťat, některých obratlovců a lidí v Číně, Severní a Jižní Koreji a v Japonsku, nově také ve Vietnamu. Toto onemocnění má mírný až středně závažný průběh, ale může se projevit také hemoragickou horečkou s vysokou smrtností. Virus má dostatečný epidemický potenciál a v současnosti existují vhodné klimatické podmínky pro jeho šíření, přinejmenším do dalších oblastí jihovýchodní Asie. Fleboviry obecně byly již zjištěny v Americe, Asii, Africe a v oblasti Středomořího moře. Vzhledem možnému významnému dopadu onemocnění SFTS na veřejné zdraví Světová zdravotnická organizace (WHO) již v roce 2018 zvažovala zařazení tohoto onemocnění mezi priority výzkumu v oblasti diagnostiky, vývoje nových vakcín a léků (36). WHO rovněž podporuje komplexní surveillance, výzkum a epidemiologická opatření k zabránění šíření tohoto onemocnění a přístup One Health. V rámci prevence a léčby u cestovatelů či zahraničních pracovníků bychom i na toto onemocnění měli pomyslet, zejména při plánování cest do venkovských oblastí těchto destinací a při uvedených klinických symptomech po návratu z nich.

Literatura:

1. Liu Q, He B, Huang S-Y, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(8):763–772.

2. Li J, Li D. The Discovery Process of SFTS in China, in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. Springer, 2019;15–20.
3. Zhang J, Yan X, Li Y, et al. Reactive plasmacytosis mimicking multiple myeloma associated with SFTS virus infection: a report of two cases and literature review. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):528.
4. Zhan J, Wang Q, Cheng J, et al. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *Virologica Sinica*. 2017;32(1):51–62.
5. Choi SJ, Park S-W, Bae I-G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in South Korea, 2013–2015. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(12):e0005264.
6. Guo C-T, Lu Q-B, Ding S-J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in China: an integrated data analysis. *Epidemiology & Infection*. 2016;144(6):1345–1354.
7. Denic S, Janbeih J, Nair S, et al. Acute thrombocytopenia, leucopenia, and multiorgan dysfunction: the first case of SFTS bunyavirus outside China? *Case Reports in Infectious Diseases*. 2011;(5):204056.
8. Kim K-H, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(11):1892.
9. Tran XC, Yun Y, An LV, Kim S-H, et al. Endemic severe fever with thrombocytopenia syndrome, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*. 2019;25(5):1029.
10. Saijo M. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. Singapur: Springer, 2019.
11. University of Chicago and J. Craig Venter Institute. Strain Details for SFTS Phlebovirus Strain YSC3 [online]. 2020;18. Dostupné z: <https://www.viprbrc.org/brc/viprStrainDetails.spg?strainName=YSC3&decorator=phenui>.
12. Wang S, Li J, Niu G, et al. SFTS Virus in Ticks in an Endemic Area of China. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;92(4):684–689.
13. Luo L-M, Zhao L, Wen H-L, et al. *Haemaphysalis longicornis* ticks as reservoir and vector of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21(10):1770.
14. Oh S-S, Chae J-B, Kang J-G, et al. Detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from wild animals and Ixodidae ticks in the Republic of Korea. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2016;16(6):408–414.
15. Suh J-H, Kim H-C, Yun S-M, et al. Detection of SFTS virus in *Ixodes nipponensis* and *Amblyomma testudinarium* (Ixodida: Ixodidae) collected from reptiles in the Republic of Korea. *Journal of Medical Entomology*. 2016;53(3):584–590.
16. Gai Z, Liang M, Zhang Y, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(2):249–252.
17. Yoo JR, Heo ST, Park D, et al. Family cluster analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in Korea. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;95(6):1351–1357.
18. Jiang X, Zhang S, Jiang M, et al. A cluster of person-to-person transmission cases caused by SFTS virus in Penglai, China. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(3):274–279.
19. Kim WY, Choi W, Park S-W, et al. Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(11):1681–1683.
20. Xing Z, Scheffers J, Schwabenlander M, et al. Novel bunyavirus in domestic and captive farmed animals, Minnesota, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(9):1487.
21. Xu B, Liu L, Huang X, et al. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog*. 2011;7(11):e1002369.
22. Cui F, Cao H-X, Wang L, et al. Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan County, Shandong Province, China. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013;88(3):510–512.
23. Park SY, Choi W, Chong YP, et al. Use of plasma therapy for severe fever with thrombocytopenia syndrome encephalopathy. *Emerging Infectious Diseases*. 2016; 22(7):1306.
24. Yu F, Morita K. Laboratory Diagnosis for SFTS, in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. Springer, 2019;173–184.
25. Li Z, Cui L, Zhou M, et al. Development and application of a one step real time RT-PCR using a minor groove binding probe for the detection of a novel bunyavirus in clinical specimens. *Journal of Medical Virology*. 2013;85(2):370–377.
26. Sun Y, Liang M, Qu J, et al. Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR assay. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53(1):48–53.
27. Li Z, Qi X, Zhou M, et al. A two-tube multiplex real-time RT-PCR assay for the detection of four hemorrhagic fever viruses: severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Hantaan virus, Seoul virus, and dengue virus. *Archives of Virology*. 2013;158(9):1857–1863.
28. Xu H, Zhang L, Shen G, et al. Establishment of a novel one-step reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay for rapid identification of RNA from the severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Journal of virological methods*. 2013;194(1–2):21–25.
29. Huang X-Y, Hu X-N, Ma H, et al. Detection of New Bunyavirus RNA by Reverse Transcription–Loop-Mediated Isothermal Amplification. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(2):531–535.
30. Liu W, Lu Q-B, Cui N, et al. Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(9):1292–1299.
31. Kim UJ, Kim D-M, Ahn JH, et al. Case report Successful treatment of rapidly progressing severe fever with thrombocytopenia syndrome with neurological complications using intravenous immunoglobulin and corticosteroid. *Antiviral Therapy*. 2016;21:637–640.
32. Shimajima M, Fukushi S, Tani H, et al. Combination effects of ribavirin and interferons on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Virology Journal*. 2015;12(1):1–5.
33. Tani H, Fukuma A, Fukushi S, et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Mosphere*. 2016;1(1).
34. Tani H, Saijo M. Antiviral Drugs for the Therapeutics of SFTS, in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. Springer, 2019;185–196.
35. Li Y, Jia Z, Wu X, et al. Establishing China's national standards of antigen content and neutralizing antibody responses for evaluation of SFTS vaccines. *Biologicals*. 2019;61:68–75.
36. World Health Organisation. 2018 Annual review of diseases prioritized under the Research and Development, Blueprint [online]. 2018 [cit. 10. 7. 2020]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2018/02/06/default-calendar/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-anddevelopment-blueprint>.

Korespondující autorka:

MUDr. Michaela Špačková

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí,

CEM

Státní zdravotní ústav

Šrobárova 49/48, Praha 10, 100 00

Email: michaela.spackova@szu.cz

Imunoprofylaxe tetanu po poranění u dětí

Immunoprophylaxis of tetanus after injury in children

Šárka Rumlarová, Pavel Kosina, Věra Pellantová, Jana Haltmar

Klinika infekčních nemocí, Centrum očkování a cestovní medicíny, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn:

Onemocnění tetanem je v České republice díky dobré proočkovánosti raritní. Neočkovaným nebo nedostatečně očkováným osobám ale nákaza tetanem v případě rizikového poranění stále hrozí. U dětí, které nebyly řádně očkovány, musí být proto důsledně prováděna postexpoziční vakcinace, případně i pasivní imunizace. V článku upozorňujeme na potřebu imunoprofylaxe tetanu po poranění u dětí jako na novou problematiku pro chirurgy, kteří poraněné děti ošetřují, a také pro pediatry jako garanty očkování u dětí.

Klíčová slova: tetanus, děti, profylaxe tetanu, očkování při poranění

Summary:

Tetanus disease is rare in the Czech Republic due to good vaccination coverage. However, non-vaccinated or insufficiently vaccinated persons are still at risk of tetanus infection when injured. Therefore, post-exposure vaccinations and, if necessary, passive immunizations must be performed consistently in children. In this article, we draw attention to the need for immunoprophylaxis of tetanus after injury in children as a new issue for surgeons who treat injured children, and for pediatricians as guarantors of vaccination in children.

Key words: tetanus, children, tetanus prophylaxis, vaccination in case of injury

Vakcinologie 2020;14(2):61–63

Úvod

Clostridium tetani je součástí běžné střevní flóry mnoha zvířat i člověka, spóry klostridií v půdě přežívají měsíce i léta. K nákaze člověka může dojít zvláště při poranění kontaminovanou půdou či střevním obsahem. Rizikové jsou zhmožděné rány, poranění se zaneseným cizím tělesem, nebo hluboké rány, které nemohou být dobře vyčištěny (bodné rány). Nežádá se ovšem zdrojové poranění drobné a nenápadné (1). V anaerobním prostředí v místě poranění spóry vyklíčí a změní se ve vegetativní formy, které produkují toxiny. Klinické projevy onemocnění vyvolává toxin tetanospazmin, který se pevně naváže na nervovou tkáň a blokuje uvolňování inhibičních neurotransmiterů. Následkem je zvýšené napětí svalů, v úvodu především v obličejí a na krku (risus sardonius), pacient má polykací potíže. Během několika dní se rozvíjí typický opisthotonus a objevují se generalizované tonické křeče. Nemocný je přítom plně při vědomí a křeče vnímá velmi bolestivě. Dochází k laryngospazmu s apnoe a k projevům dysfunkce vegetativního

nervového systému. Nejčastější příčinou úmrtí pacienta je postižení dýchacích svalů. Přes existenci účinné terapie je i dnes tetanus závažným onemocněním a jeho smrtelnost je vysoká (2).

Očkování proti tetanu

Účinnou prevencí onemocnění je aktivní imunizace tetanickým anatoxinem (TAT), která se v České republice provádí již téměř 70 let. Tetanus není mezilidsky přenosný, očkování zajišťuje ochranu jedince, kolektivní imunita zde pochopitelně nevzniká. Podle aktuálně platného očkovacího kalendáře se vakcinace zahajuje v devíti týdnech věku podáním hexavaletní vakcíny. Druhá dávka navazuje obvykle za dva měsíce a v 11–13 měsíci věku dítěte má být podána třetí dávka. První přeočkování se provádí mezi 5.–6. rokem a pak opět mezi 10.–11. rokem. Další posilovací dávka TAT má být podána každých 15 let, nad 60 let věku každých 10 let (tab. 1) (3).

K přeočkování dospělých jsou určeny monovalentní vakcíny s obsahem tetanického anatoxinu 40 IU v jedné dávce (Vacteta,

Tetavax, Tetanol Pur). V dětském věku se k plošné vakcinaci používají výhradně kombinované vakcíny. Pro kojence jsou to očkovací látky s obsahem tetanického toxoidu 40 IU v jedné dávce (Hexacima, pro nedonošené děti Infanrix Hexa), pro předškolní a adolescentní booster jsou určeny vakcíny s 20 IU anatoxinu (Boostrix, Boostrix Polio, Adacel, Adacel Polio). K dispozici je ještě vakcína Infanrix (40 IU TAT), která není zařazena do plošného očkování, ale je určena pouze dětem se specifickými zdravotními indikacemi.

Díky dobře etablovanému očkování je v rozvinutých zemích tetanus raritním onemocněním. Ojedinelé případy se

Tab. 1 Očkování proti tetanu podle aktuálně platného očkovacího kalendáře

1. dávka	v prvním půlroce života
2. dávka	
3. dávka	11.–13. měsíc
4. dávka	5.–6. rok
5. dávka	10.–11. rok
dále:	á 10–15 (20) let

Tab. 2 Imunoprophylaxe tetanu při úrazech, poraněních nebo nehojících se ranách u řádně očkových

<5 let před úrazem	není nutné očkování
5–10 let před úrazem	1 dávka vakcíny
≥10 let před úrazem	1 dávka vakcíny současně s 250 IU imunoglobulinu proti tetanu

Tab. 3 Imunoprophylaxe tetanu při úrazech, poraněních nebo nehojících se ranách u neúplně očkových

3–6 týdnů před poraněním 1 dávka	1 dávka vakcíny proti tetanu
3 týdny až 10 měsíců před poraněním 2 dávky	
jiné intervaly	1 dávka vakcíny proti tetanu
neočkovaní	+ 1 dávka (250 IU) lidského imunoglobulinu proti tetanu + pokračovat podáním 2. a 3. dávky vakcíny

objevují vesměs u starších osob, zpravidla nedostatečně očkových, a zcela vymizel novorozenecký tetanus. V České republice byly po roce 2000 hlášeny jen dva případy tetanu (4). Na podzim 2019 vzbudilo proto značnou pozornost onemocnění tetanem u tříletého neočkovaného dítěte, které bylo léčeno ve Fakultní nemocnici v Brně (5). Kazuistiku tetanu u dítěte recentně publikovali i autoři ze Slovenska (6) a popisy jednotlivých případů nebo i sérií onemocnění tetanem u dětí prezentují také autoři z dalších zemí Evropy či z USA (7, 8, 9). Jde prakticky výhradně o děti, které jsou jen částečně očkové nebo nebyly očkové vůbec. Nejčastějším důvodem chybějící vakcinace bývá odmítnutí očkování ze strany rodičů. Situace v České republice přitom kopíruje vývoj v jiných evropských státech: mnozí rodiče aktivně zasahují do očkovacího kalendáře a pro své dítě vyžadují odklad zahájení vakcinace, někteří očkování svého dítěte zcela odmítnou. I u nás tedy existuje kohorta dětí, které nejsou plně očkové a nejsou účinně chráněné proti tetanu. Vzhledem k existenci zvířecího rezervoáru nelze onemocnění eradikovat, proto je jeho hrozba pro neočkované nebo nedostatečně očkové jedince trvalá. Dojde-li u takového dítěte k rizikovému poranění, je třeba řešit profylaxi tetanu odpovídajícím způsobem.

Jedná se o problematiku svým způsobem novou, protože proočkovanosť dětské populace proti tetanu byla v minulosti téměř stoprocentní. Imunoprophylaxi tetanu po poranění řešila dříve „Příloha č. 2 k vyhlášce 537/2006, Sb.“, ve které se automaticky předpokládalo, že děti do 15 let věku jsou plně očkové a nevyžadují žádnou intervenci. V současné době řeší imunoprophylaxi tetanu při úrazech § 13 a 15 vyhlášky 355/2017 Sb. Při úrazech, poraněních nebo

nehojících se ranách, u nichž je nebezpečí onemocnění tetanem, a dále v indikovaných případech v předoperační přípravě, zejména před operacemi na konečniku nebo tlustém střevě, má být provedena aktivní imunizace podle SPC vakcíny. Tam, kde to doporučuje SPC vakcíny, má být podán také hyperimunní antitetanický imunoglobulin. V České republice je v současné době dostupný lidský imunoglobulin proti tetanu firmy Grifols pod názvem Igantet 250 IU/1ml určený k intramuskulárnímu podání. Podání přípravku není vázáno na konkrétní odbornost, tj. aplikovat ho může kterýkoli lékař. Postupy po poranění u řádně očkových osob shrnuje tabulka 2. V tabulce 3 jsou uvedeny postupy u neúplně očkových jedinců (10).

Poranění u neočkovaných dětí

V posledních letech na našem pracovišti opakovaně konzultujeme postup vakcinace po poranění u nedostatečně očkových batolat a předškolních dětí. Jedná se hlavně o úrazy na odrážedle, koloběžce či kole, pokousání psem, popálení při grilování, opaření. Dojde-li k takovému poranění u řádně očovaného dítěte, pak v souladu s výše uvedenou vyhláškou nejsou nutná žádná další opatření k profylaxi tetanu. Jiná situace nastává, pokud zjistíme, že poranění dítěte nebylo řádně očkové. Nemá-li aplikované dávky vakcíny podle očkovacího kalendáře adekvátně svému věku, je potřeba podat chybějící dávky vakcíny. U zvláště rizikových poranění je třeba podat i antitetanický imunoglobulin. Dítě, které dosud nebylo vůbec očkové, je při rizikovém poranění nezbytně nutné zajistit současně aktivní i pasivní imunizaci. Při očkování dětí bychom vždy měli preferovat podání kombinovaných vakcín před monovakcínami proti tetanu. Do sedmi let věku je pro neočkované /

neúplně očkové děti optimální volbou podání hexavalentní vakcíny (11), pro starší děti Adacel nebo Boostrix (s/bez polio složky). Chceme-li dodržet toto doporučení, pak musí být aktivní imunizace doplněna praktickým dětským lékařem dítěte. Na úrazových ambulancích nejsou kombinované vakcíny k dispozici a není tam ani nastavena jejich úhrada. Rozhodnutí o profylaxi tetanu má provést lékař prvního kontaktu, zpravidla tedy chirurg, který dítě ošetřuje. Ten by také optimálně měl podat pasivní imunizaci, je-li indikována, a na provedení aktivní imunizace se domluvit s registrujícím pediatrem dítěte.

Při sestavování vakcinačního schématu pro poraněné dítě vycházíme ze zásady „každá dávka se počítá“. Nejde-li o zcela neočkované dítě, tj. v minulosti již dítě nějakou dávkou vakcíny obdrželo, snažíme se na proběhlé očkování navázat a co nejlépe se přiblížit intervalům stanoveným platným očkovacím kalendářem. U dosud neočkovaného dítěte by měla proběhnout primovakcinace třemi dávkami kombinované vakcíny ve schématu 0-2-6 měsíců, podle věku pak navazují posilovací dávky analogicky s očkovacím kalendářem. Vakcínu volíme s ohledem na věk, jak je uvedeno výše; preferenční užití kombinovaných vakcín u dětí se objevuje i v doporučeních ACIP a WHO (12, 13). Monovakcíny proti tetanu nejsou pro očkování dětí optimální, a to ani v případě imunoprophylaxe po poranění. Výjimkou jsou adolescenti starší 15–16 let, kteří mají dokončené očkování podle platného kalendáře. U nich je v případě rizikového poranění indikováno podání jedné dávky monovakcíny proti tetanu. Pokud ale dojde u mladšího dítěte k očkování monovakcínou proti tetanu (např. v rámci ošetření po úrazu na chirurgické ambulanci), mělo by další

očkovaní podle schématu navázat podáním kombinované vakcíny.

Pro ilustraci uvádíme několik situací, které jsme řešili na našem pracovišti:

Osmiměsíční chlapec odeslaný k řešení vakcinace: vlastní pes (mastif) ho kousnul do obličeje, když se hoch plazil k misce s psím krmením. Chirurg ošetřil drobné ranky na čele a pod nosem, naložil náplastové stehy. Podle záznamu v očkovacím průkazu byl hoch adekvátně očkovan dvěma dávkami Hexacimy (v 3 a v 6 měsících). Stav vakcinace byl tudíž v souladu s očkovacím kalendářem, po proběhlé řádné aplikaci dvou dávek hexavakcíny nebyla po poranění nutná další intervence k profylaxi tetanu. Bylo doporučeno pokračovat v očkování podle kalendáře, tj. ve věku 12 měsíců u praktického pediatra.

Čtrnáctiměsíční dívka byla o Vánocích pokousána v obličeji vlastním psem. Byla ošetřena chirurgem, předepsána antibiotika (cefuroxim), odeslána k vyřešení profylaxe tetanu. V zdravotnické dokumentaci bylo uvedeno, že očkování u dívky bylo na přání rodičů zahájeno až v šesti měsících, druhou dávku hexavakcíny dostala v osmi měsících. V naší ambulanci byla po poranění aplikována třetí dávka hexavakcíny k zabezpečení dostatečné ochrany proti tetanu (praktická lékařka dítěte během vánočních svátků neordinovala).

Dvouapůlletá dívka, z rozhodnutí rodičů dosud neočkovaná, na sebe strhla hrnc s uvařenými bramborami. Chirurg poranění zhodnotil jako popáleniny prvního až druhého stupně v rozsahu do 2 % tělesného povrchu. Na naše doporučení byla k profylaxi tetanu po chirurgickém ošetření aplikována pasivní imunizace (Igantet) a následující den praktická lékařka podala první dávku hexavakcíny. Očkovací schéma dále pokračovalo podáním druhé dávky za dva měsíce a třetí dávky za šest měsíců.

Vybrané kazuistiky patří mezi ty méně problematické, rodiče zde akceptovali námi navrhaný postup, který byl z hlediska vakcinace optimální. Není to ale pravidlem, poraněné dítě a jeho rodiče

jsou pochopitelně ve velkém stresu a celá situace bývá značně vypjatá. Rodiče nedostatečně očkovaných dětí často mají k očkování primárně negativní postoj a komunikace bývá velmi náročná. U některých rodičů se setkáváme s rezolutním odmítáním jakékoli vakcinace, včetně pasivní imunizace. Je třeba jim vysvětlit, že u pasivní imunizace se nejedná o „vakcínu“ a že jde o nutný postup daný zákonnou normou. V případě zásadního nesouhlasu rodičů s očkováním kombinovanou vakcínou je krajním řešením podat monovakcínu proti tetanu. Lékař tak zabezpečí zákonně stanovenou ochranu dítěte proti tetanu po poranění, nicméně jde o postup, který není v souladu s vyhláškou o povinném očkování v ČR. Rodiče musí být s touto skutečností obeznámeni, a také s důsledky, které z toho plynou. Ošetřující lékař musí mít (i ve svém zájmu) na paměti nejen medicínský aspekt, ale i případné forenzní hledisko. Vakcinační status poraněného dítěte musí aktivně ověřit dotazem, nebo ještě lépe zkontrolovat v očkovacím průkazu dítěte. Zjištěné údaje je nutné zaznamenat ve zdravotní dokumentaci, stejně jako zvolený postup imunoprofylaxe tetanu. Odmítnou-li rodiče doporučený postup, měli by to stvrdit podpisem v dokumentaci.

Závěr

Zatímco dříve bylo možné spoléhat na prakticky stoprocentní proočkovanost dětí proti tetanu, v posledních letech vyvstává nově potřeba profylaxe tetanu po poranění u neočkovaných / nedostatečně očkovaných dětí. Praktická realizace profylaxe je na lékařích prvního kontaktu, což jsou zejména chirurgové ošetřující poraněné děti. Je třeba je o správných postupech informovat, aby volili adekvátní způsob profylaxe. Problematika profylaxe tetanu si žádá pozornost také od praktických dětských lékařů, kteří by se v optimálním případě měli podílet na aktivní imunizaci poraněného dítěte kombinovanou vakcínou. Měli by také i nadále usilovat o co největší proočkovanost dětské populace podle očkovacího kalendáře. Kombinace obou těchto přístupů by měla vést k tomu,

že s onemocněním tetanem se v dětském věku nebudeme setkávat.

Literatura:

1. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování – Minulost, přítomnost, budoucnost. 1. vydání. Praha: Galén, 2005.
2. Plíšek S. Tetanus. In: Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén, 2009, 275–277.
3. Vyhláška č. 299/2010 Sb. Vyhláška, kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/Verejne/obsah/ockovani-proti-tbc_2096_5.html.
4. Chlíbek R, et al. Očkování dospělých. Praha: Mladá fronta, 2019.
5. Zpráva dostupná z: <https://www.infekce.cz/zprava19-42.htm>.
6. Urbančíková I, Pisarčíková M, Tischler G, Bazárová K, Hudáčková DL. Tetanus na Slovensku. Vakcinologie. 2018;12(1):20–25.
7. Giovanetti F, Pellegrino A: A case of tetanus in a child whose parents refused immunisation – Piedmont region, Italy. Euro Surveill. 2007;12(25).
8. Fair E, Murphy TV, Golaz A, Wharton M. Philosophic Objection to Vaccination as a Risk for Tetanus Among Children Younger Than 15 Years. Pediatrics. 2002;109:e2.
9. Padmakumar B, Date AR. Tetanus in an unvaccinated child in the United Kingdom: case report. Journal of Public Health. 2004;27(1):118–119.
10. SPC Tetavax, Vacteta.
11. Stanovisko České vakcinologické společnosti ČLS JEP k využití kombinovaných hexavalentních vakcín (Infanrix Hexa, Hexacima) pro primovakcinaci v pozdějším věku dítěte (4–6 let), 2017. Dostupné z: https://www.vakcinace.eu/data/files/stanovisko_cvs_k_vyuzeni_kombinovanych_vakcin_v_pozdejsim_veku_2017.pdf.
12. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2018;67(2):1–48.
13. Tetanus vaccines: WHO position paper. Week Epidemiol Record. 2017;92(6):53–76.

Korespondující autorka:
MUDr. Šárka Rumlarová
 Klinika infekčních nemocí
 FN Hradec Králové
 Sokolská 581
 Hradec Králové, 500 05
 Tel.: 495 83 2220
 E-mail: sarka.rumlarova@fnhk.cz

Honba za vakcínou proti covidu-19

Hunting for COVID-19 vaccine

Roman Chlábek

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Brně

Souhrn:

Onemocnění covid-19 je způsobeno novým typem SARS-CoV-2 viru, který byl poprvé popsán v prosinci 2019 v čínském Wuhanu. Jedná se o vysoce infekční onemocnění, které se projevuje zejména horečkami, respiračními potížemi, bolestí svalů a únavou. Dosud není k dispozici žádný účinný lék, proto se také výzkum zaměřuje na vývoj vakcíny. Výzkum vakcíny byl zahájen prakticky okamžitě po začátku pandemie. Hlavním cílem vakcinace proti covidu-19 bude prevence vzniku infekce, prevence reinfekce, dlouhodobý protektivní účinek a účinnost pro případné další vlny pandemie. Základní otázky jsou, zda se podaří a za jak dlouho vyvinout účinnou vakcínu a kdo bude první. První pandemické onemocnění novým koronavirem, SARS, se objevilo před téměř 20 lety, další koronavirové onemocnění, MERS, před osmi lety a dosud stále není k dispozici žádná účinná vakcína proti těmto nákazám. V současné době se nachází minimálně 179 kandidátních vakcín v různých fázích vývoje a 18 vakcín v klinickém hodnocení. Za nejperspektivnější vakcinální antigen je považován povrchový S glykoprotein viru SARS-CoV-2. Dalšími možnostmi je využití celého virionu nebo S1 subjednotkového nosiče. V současnosti se vyvíjí čtyři typy možných vakcín. Celovirionové vakcíny (atenuovaná nebo usmrčená vakcína), vektorové vakcíny (využívající nejčastěji replikující, nebo nereplikující virový vektor), proteinové vakcíny (subjednotková, adjuvovaná vakcína nebo vakcína na bázi viru podobných částic) a DNA, RNA vakcíny. Klíčovým okamžikem bude prokázání účinnosti nové vakcíny ve třetí fázi klinického hodnocení. Přes tlak a snahy o rychlý vývoj vakcíny je realistické počítat s případnou registrovanou vakcínou nejdříve v roce 2021 a je otázkou, za jak dlouho pak bude dostupná k použití v ČR.

Klíčová slova: koronavirus, vakcína, klinické hodnocení, vývoj vakcíny, indikace pro očkování

Summary:

COVID-19 disease is caused by a novel type of SARS-CoV-2 virus which was firstly described in Chinese Wuhan in December 2019. It is highly infectious disease manifested with fever, respiratory problems, muscle pains and tiredness. Up to now, no efficient medicine has been available, that is why research is focused on development of a vaccine. The vaccine research was launched immediately when the pandemic broke out. The main goal of vaccination against COVID-19 will be prevention of infection outbreak, prevention of reinfection, long-term protective effect and efficiency of vaccination in case of next potential waves of infection. The primary questions are if the effective vaccine against COVID-19 will be developed, how long it will take and who will be the first. The first pandemic disease caused by a novel SARS coronavirus emerged almost 20 years ago, the next MERS coronavirus disease 8 years ago and no effective vaccine against these diseases has been available so far. Presently, 179 candidate vaccines at minimum are at different stages of their development and 18 vaccines are at the stage of clinical evaluation. The surface S glycoprotein SARS-CoV-2 virus is considered the most promising vaccine antigen. Other options are the use of the whole virion or subunit S1 carrier. Currently, four types of potential vaccines have been developed. Whole virion vaccines (attenuated or killed vaccine) vector vaccines (most often using replicating or non-replicating viral vector) protein vaccines (subunit adjuvant vaccine or vaccine based on virus-like particles) and DNA, RNA vaccine. The key moment will be confirmation of the novel vaccine efficiency at the phase 3 of a clinical trial. Despite pressure and efforts to speed up the development of the vaccine, it is realistic to count on the possible vaccine in the year 2021 the earliest and the question is when it can be available in the Czech Republic.

Key words: coronavirus, vaccine, clinical trial, vaccine development, vaccine indication

Vakcinologie 2020;14(2):64–69

Úvod

Viry byly jednou z prvních živých věcí na Zemi. Přesto, že řada virů již byla objevena, stále se v přírodě nachází až 1,5 milionů virů, o kterých se dosud neví, a mohou kdykoli přeskóčit na lidskou populaci. Hrozba zoonotických virů spočívá v jejich potenciálu

způsobit novodobé epidemie a pandemie, jako byl v roce 2002 SARS nebo v roce 2012 MERS. Jedním z dalších se stal v roce 2019 SARS-CoV-2 virus, původce nového infekčního onemocnění covid-19 (CORonaVirus Infectious Disease- 19), který způsobil pandemii, jaká tady za posledních sto let

nebyla. Všechny tyto novodobé epidemie a pandemie vyvolávají v globální populaci paniku, která je však poměrně krátkodobá. U odborníků pak obavy a respekt k novým původcům infekcí, včetně SARS-CoV-2 přetrvávají dlouhodobě. Pandemický potenciál nového koronaviru, spolu s exponenciálním

šířením, existencí asymptomatických super-přenašečů a neexistencí účinné léčby nebo prevence tyto obavy ještě více posilují. Na rozdíl od jiného virového respiračního onemocnění s pandemickým potenciálem, jako je chřipka, má onemocnění covid-19 vyšší smrtnost, vyšší reprodukční číslo a snadněji se v populaci šíří, původce se vylučují již před objevením se prvních příznaků a zdrojem nákazy může být zcela asymptomatický nosič. Na rozdíl od pandemie HIV-AIDS se šíří exponenciálně a pravděpodobně ve více vlnách. Riziko úmrtí je vyšší u starších a chronicky nemocných osob. V některých zemích byl zaznamenán také vyšší výskyt u mužů. Pandemický potenciál SARS-CoV-2 je vyšší než virů SARS a MERS zejména z důvodu jeho nižší smrtnosti a obtížné izolaci pacientů s asymptomatickým průběhem. Onemocnění způsobená původcem s pandemickým potenciálem je možné kontrolovat buď s využitím antibiotik (likvidace moru ve 20. století), antivirotik (obtížný vývoj), s využitím postinfekčních protilátek (přirozená cesta, ale krátkodobá) nebo s využitím aktivní imunizace očkováním. Bohužel vývoj vakcín zpravidla trvá řadu let, u některých vakcín dokonce desítky let a 90 % kandidátních vakcín končí neúspěchem. Proti některým, zejména virovým pandemickým původcům, nebyla dosud vakcína zaregistrována, přestože byla vyvíjena (vakcína proti SARS, MERS, HIV-AIDS).

S objevením se nového humánního původce SARS-CoV-2 byl téměř okamžitě zahájen vývoj vakcíny proti covidu-19. První testy s kandidátní vakcínou se objevily již 16. března 2020. Potvrdil se současný trend vývoje vakcín proti nově se objevujícím původcům, kterým je urychlování vývoje. Vývoj vakcíny proti SARS trval 20 měsíců, proti ebolě sedm měsíců, proti onemocnění způsobenému virem Zika šest měsíců a proti onemocnění covid-19 pak již pouhých 65 dnů. Nicméně od vývoje k registraci vakcíny a jejímu použití v humánní medicíně vždy uplyne dlouhá doba. Téměř za minimální se považuje období 10 let. Ztráty ve výzkumu velkého množství kandidátních vakcín jsou tak obrovské, že téměř 90 % vyvíjených vakcín končí neúspěchem. Vývoj vakcíny proti covidu-19 tolik času bohužel nemá, neustále narůstá počet nově nemocných, počet úmrtí a ve všech zasažených zemích narůstají ekonomické ztráty způsobené přijímáním různě rozsáhlých restriktivních opatření. Jednou z možností, jak vývoj vakcíny urychlit, je globální sdílení poznatků a propojení

univerzitních, vědeckých a farmaceutických výzkumných týmů. V současné době nejvíce, téměř polovina všech těchto týmů je v USA a Kanadě, minimálně 17 týmů pak v Číně. Další možností, jak urychlit vývoj, je kromě paralelní práce více týmů zajištění dostatečného financování výzkumu. Financování ze strany států a vědeckých institucí pravděpodobně nebude dostatečné bez významného zapojení soukromých nadací a bohatých světových donátorů.

Současné možnosti léčby onemocnění covid-19 jsou stále velice omezené. Prakticky jedinou zatím nejúspěšnější léčbou je používání přípravku remdesivir. Toto antivirotikum bylo původně vyvíjeno pro léčbu onemocnění ebola. Remdesivir zabraňuje množení viru v napadené buňce. Lék snižuje délku přetrvávání obtíží u nemocného pacienta a snižuje smrtnost v porovnání s kontrolní skupinou pacientů (8 % versus 11,6 %, $p = 0,059$) (1). Dosud žádný lék nezabránil onemocnění ani šíření covidu-19. Další limitovanou možností léčby je aplikace syntetických protilátek nebo podávání rekombinantního séra od vyléčených jedinců, případně útlum a kontrola hyperimunní reakce u nemocného pacienta. V této situaci zůstává aktivní imunizace jako jediná možná metoda kontroly vzniku a šíření infekce. Kromě bezpečnosti a postvakcinační tvorby specifických protilátek bude rozhodující vakcínou indukovaná imunologická paměť a délka přetrvávání protekce (2).

Přístup k vývoji vakcíny proti covidu-19

Vakcína proti covidu-19 musí splnit několik kritérií, aby byla úspěšná. Musí být bezpečná pro humánní použití, musí zajistit prevenci vzniku onemocnění, její protektivní efekt musí být dostatečně dlouhodobý, musí zabránit vzniku reinfekce. Zároveň musí být dostatečně účinná nejenom pro stávající pandemii covidu-19, ale také pro případné další vlny pandemie. Vývoj vakcín proti nemocem způsobeným koronaviry začal již v roce 2002, při vzniku první koronavirové pandemie (SARS), pokračoval vývojem vakcíny proti dalšímu koronaviru v roce 2012 (MERS). Bohužel doposud se žádnou z vyvíjených vakcín proti koronaviru nepodařilo zaregistrovat. Přístup výzkumných týmů k vývoji vakcíny je různý. Některé týmy se snaží vyvinout vakcínu první generace, další druhé nebo dokonce třetí generace (3, 4, 5). Většina výsledků klinického hodnocení nebyla ještě publikována.

Vakcíny první generace proti covidu-19 (celovirionové)

Případná vakcína proti covidu-19 první generace je v podstatě celobuněčná vakcína obsahující jako součást vakcíny celý živý oslabený virus (živá atenuovaná vakcína) nebo usmrcený virus (inaktivovaná vakcína). Mezi vakcíny první generace patří například vakcína proti variolě, proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím, proti varicele, rotavirům nebo poliomyelitidě. Tato cesta vývoje vakcíny patří mezi nejosvědčenější, ale je zároveň časově nejvíce náročnou a zdoluhavou, protože virus se musí kultivovat ve velkých objemech. U živých vakcín je vždy riziko větší reaktogenity, vyšší frekvence nežádoucích účinků a nemožnosti podání osobám s imunosupresí. Proto jenom minimum výzkumných týmů připravuje vakcínu proti covidu-19 touto cestou. Daleko více týmů pracuje na vývoji vakcíny druhé generace v podobě subjednotkové vakcíny.

Vakcíny druhé generace proti covidu-19 (proteinové, rekombinantní, vektorové)

Vakcíny druhé generace, označované jako subjednotkové, využívají jako vakcinální antigen pouze imunogenní část SARS-CoV-2 viru. Nejvíce imunogenní součástí koronaviru je povrchový-hrotový S (spike) protein, pomocí kterého se virus uchytí na povrchu napadené buňky a pomocí angiotenzin konvertujícího enzymu 2 pak proniká do buňky, kde se dále množí (6). Tento antigen je použit ve vakcíně samostatně, nebo s dalšími proteiny viru (např. M proteinem) a často je ještě doplněn vhodným adjuvans k posílení imunogenity vakcíny (např. retinová kyselina nebo tzv. CAF01 adjuvans).

Další možností je využití tzv. viru podobných částic, proteinů shloučených do struktury imitující celý virus (virus like proteins, VLP vakcíny). Těto schopnosti proteinů je využito například v registrované vakcíně proti lidskému papilomaviru. Výzkumné týmy pracují také s vektorovými vakcínami, které jako vektor využívají nereplikující virus (adenovirus Ad5, Ad26) nebo replikující virus (virus spalniček). Vektor je nositelem příslušného genu, kódujícího povrchový S protein koronaviru, kde následně dochází k produkci daného glykoproteinu indukujícího imunitní odpověď na očkování (rekombinantní vakcíny).

Zkouší se také vakcíny obsahující nanopartikelule nesoucí povrchový S protein viru. Na rozdíl od celovirionových vakcín není nutné kultivovat a množit velké objemy

viru, proto je výroba subjednotkových vakcín časově méně náročná a dají se rychleji připravit ve větším množství. Kandidátních vakcín této generace proti covidu-19 je asi v současnosti nejvíce. První výsledky ukazují na dobrou tolerabilitu a imunogenitu rekombinantní adenovirové vektorové vakcíny využívající adenovirus Ad5, ve fázích hodnocení 1 a 2 (7). Po jednorázové intramuskulární aplikaci 0,5 ml této kandidátní vakcíny tří různých koncentrací (5×10^{10} , 1×10^{10} a $1,5 \times 10^{10}$ virových partikulí) byla zaznamenána dostatečná specifická protilátková a T-buněčná odpověď u většiny zdravých dobrovolníků ve věku 18–60 let. Imunitní odpověď byla zaznamenána za 14 dní po aplikaci s maximem za 28 dnů. Vakcína byla dobře tolerována, nejčastějším nežádoucím účinkem byla lokální bolest (47–56 % očkovaných), horečka (46 %), únava (47 %) a bolest hlavy (39 %).

Nadějnou kandidátní vakcínou se také jeví vyvíjená vakcína americké firmy Novavax, která ve vývoji navazuje na své zkušenosti s ostatními koronaviry, původci SARS a MERS. Firma Novavax dosud nemá jedinou registrovanou vakcínu, nicméně v minulosti vyvíjela vakcínu proti respiračnímu syncytiálnímu viru a proti sezónní chřipce. Novavax vyvíjí rekombinantní vakcínu, s využitím nanočástic. Metodou genetického inženýrství připravují expresi vakcinálního antigen, S proteinu koronaviru, v bakulovirovém produkčním systému. Jedná se o subjednotkovou vakcínu, s vývojovým označením NVX-CoV2373, potenco- vanou vakcinálním adjuvans Matrix-M (8). Purifikované nanočástice o velikosti 27,2 nm obsahující S protein SARS-CoV-2 mají vysokou afinitu k lidskému receptoru angiotenzin-konvertázy a stimulují imunitní systém k tvorbě virus neutralizačních protilátek a buněčné odpovědi (v podobě CD4⁺, CD8⁺ T a CD4⁺T buněk), prokázané na myších a pavíanech. 100 % očkovaných myší a pavíánů získalo imunitní odpověď na jednu dávku vakcíny (9). Otázkou dalšího zkoumání je, zda je to dostatečné pro ochranu před onemocněním covid-19. Fáze 1/2 klinického testování na lidech pak byla zahájena 26. května 2020 s aplikací kandidátní vakcíny ve dvoudávkovém schématu (odstup mezi dávkami 21 dnů) (10). Předběžná data potvrzují osminásobný vzestup neutralizačních protilátek u očkovaných jedinců. Kompletní data z první fáze budou dostupná na konci července 2020, v průběhu července 2020 dojde k zahájení druhé fáze hodnocení.

Fáze 3 je plánovaná na třetí čtvrtletí roku 2020 s počtem 30 tisíc dobrovolníků. V případě úspěchu chce firma zahájit výrobu na konci roku 2020 a zpočátku vyrobit pro USA 100 milionů dávek vakcíny (pro 50 milionů osob). Plnou výrobní kapacitu jsou připraveni naplnit v únoru 2021. Firma plánuje zahájit výrobu také v České republice (ČR), kde nově vlastní továrnu v Bohumile u Kostelce nad Černými lesy, a dosáhnout tak výrobní produkce až jedné miliardy dávek ročně. Výroba v Čechách dává jistou naději pro snadnější a rychlejší dostupnost nové vakcíny v ČR. Další výrobu plánují také v Indii a Asii (8).

Vakcíny třetí generace proti covidu-19 (genetické)

Vakcíny třetí generace jsou zatím nejméně rozšířené vakcíny a dosud není jediná zaregistrovaná a běžně v praxi používaná. Jedná se o genetické vakcíny na bázi nukleových kyselin (DNA, RNA vakcíny). Tyto vakcíny neobsahují antigenní proteiny, ale přímo nukleovou kyselinu, která příslušné proteiny kóduje. Základním principem těchto vakcín je aplikace vlastní DNA, RNA do lidského organismu očkovaného jedince, kde na základě této genetické informace dochází teprve k produkci potřebného antigenu a následné stimulaci imunitního systému. Jako velice slibný koncept se ukazuje možnost využití „messengerové“ RNA, která se nepřepisuje do DNA, a je tak bezpečnější. Pomocí například lipidových nanočástic obsahujících molekuly mRNA je potřebná genetická informace dopravena do cílových lidských buněk (11). Nejdále je s tímto typem vakcíny v současnosti asi americká firma Moderna, využívající ve své kandidátní vakcíně s označením mRNA-1273, mRNA pro povrchový S protein v lipidových nanočásticích. Americká společnost Moderna ve spolupráci s University of Cambridge a státními institucemi již dokončila s touto vakcínou první fázi (45 dobrovolníků ve věku 18–54 let), 1. června 2020 vstoupila do druhé fáze (600 dobrovolníků ve věku 18 a více let) a 12. června 2020 představila protokol třetí fáze klinického hodnocení (12). Zahájení třetí fáze je naplánováno na červenec 2020 a předpokládá se zapojení 30 tisíc dobrovolníků v USA. Hlavním cílem fáze 3 klinického hodnocení je prevence vzniku symptomatického onemocnění covid-19, sekundárním cílem studie je prevence závažného průběhu SARS-CoV-2 infekce. Na základě výsledků fáze 1 byla k dalšímu použití vybrána 100 µg

vakcína ve dvoudávkovém schématu (28 dnů mezi dávkami), jako optimální dávka pro maximální imunitní odpověď a minimální výskyt nežádoucích účinků (13). V případě úspěchu a registrace vakcíny společnost očekává každoroční produkci 500 milionů dávek s perspektivou až jedné miliardy dávek ročně. Zahájení hromadné produkce se očekává v roce 2021.

Další možnou cestou je vývoj vakcíny obsahující plazmidovou/nahou DNA, která se vpravuje do buněk například metodou elektroporace, v rámci níž je krátkým intenzivním elektrickým pulsem dosaženo vzniku porův v membráně buněk a vstupu DNA do cílových buněk. Vakcíny této generace se dají vyrobit nejrychleji ze všech vakcín, ale zase jsou nejméně probádané.

Délka vývoje a hodnocení vakcíny proti covidu-19

Některé výzkumné týmy se již v minulosti zabývaly výzkumem vakcíny proti nemocem způsobeným koronavirem SARS, MERS. Například tým z Oxfordu (UK), již v roce 2018 testoval kandidátní vakcínu proti MERS na lidech pro případnou druhou vlnu pandemie, a získal tak náskok ve vývoji dalších vakcín proti koronaviru. Proto pro ně není samotný vývoj vakcíny tak složitým krokem jako klinické hodnocení. Kandidátní vakcíny musí před registrací projít všemi třemi fázemi klinického testování. Na výsledky fáze 1 hodnotící bezpečnost každé vakcíny se čeká několik měsíců, podobně dlouho se čeká na výsledky fáze 2 hodnotící bezpečnost a imunogenitu vakcíny. Nejdéle je fáze 3, hodnotící kromě bezpečnosti a imunogenity také účinnost vakcinace, která může trvat měsíce až roky. Proto se v případě vakcíny proti covidu-19 hledají cesty, jak hodnocení urychlit.

Jednou možností je paralelní provádění některých fází hodnocení kandidátní vakcíny různými výzkumnými týmy. Tímto přístupem lze zkrátit postup od vývoje k registraci, například na 18 měsíců. Další možností je využití tzv. „Human Challenge Trials“, kdy se zapojení dobrovolníci nechají po očkování dobrovolně infikovat virem SARS-CoV-2 (14, 15). Třetí fáze hodnocení účinnosti nové vakcíny se tak může výrazně zkrátit z minimálně jednoho roku u běžného hodnocení na několik měsíců. Tento typ studií se však využívá spíše výjimečně, protože sebou přináší řadu etických překážek (16). Nicméně v minulosti již byl využit při hodnocení vakcíny proti chřipce, malárii, dengue nebo choleře.

Tab. 1 Přehled nejvýznamnějších firem a výzkumných týmů ve vývoji vakcíny proti covidu-19

Výrobce	Výzkum	Typ vakcíny	Název	Schéma	Dostupnost
AstraZeneca	Oxford University (UK)	Rekombinantní, vektorová (adenovirus ChAdOx1)	AZD1222	2dávkové (0–28 dnů), 10dávkové balení, 2 °C až 8 °C	30 mil. dávek v 12/2020 40 mil. v 1/2021 30 mil. v 2/2021 20 mil. v 3/2021 80 mil. v 4/2021 40 mil. v 5/2021 60 mil. v 6/2021
Pfizer	BionTech (Německo)	Genetická, mRNA	BNT162b2	2dávkové, 10dávkové balení, -80 °C	Minimum Q4/2020 Více Q1/2021 Max Q2/2021
Sanofi	GSK	Proteinová, S bakulovirus		-80 °C	150 mil. Q3/2021 150 mil. Q4/2021
Moderna (USA)	Nastional Institute of Alergy and Infectious Diseases (NIAID)	Genetická, mRNA	mRNA-1273	-20 až -40 °C	50 mil. 12/2020 50 mil. Q1 a Q2/2021
Novavax (USA)		Rekombinantní, nanočástice, adjuvovaná (Matrix-M)	NVX-CoV2373	10dávkové balení, 2 °C až 8 °C	100 mil. – konec 2020 Miliarda dávek v 2021
Johnson & Johnson	Harvard Medical School (US)	Vektorová		1dávkové, 10dávkové balení, -2 až -4 °C	Duben 2021

K případné účasti se v tuto chvíli již předběžně přihlásilo více jak 31 tisíc zdravých, dospělých dobrovolníků ze 140 zemí (17). Také Světová zdravotnická organizace schválila možnost využití tohoto typu studií k urychlení vývoje vakcíny proti covidu-19, za předem jasně definovaných kritérií (18). Studii lze provést u dospělých zdravých osob ve věku 18 a více let, studie musí mít silné vědecké zdůvodnění, před zahájením se musí zhodnotit potenciální rizika a benefity studie, studie musí být prodiskutována nejenom s odbornou veřejností, ale také s laickou veřejností, musí být plně koordinována s výzkumníky, vládou a politiky dané země a musí být prováděna ve výzkumných centrech s vysokou vědeckou, klinickou a etickou erudicí spolu s přesnou definicí zařazujících kritérií pro účastníky, minimalizujících jejich možné zdravotní poškození.

V současné době se vyvíjí minimálně 179 kandidátních vakcín a 18 vakcín je již v různých fázích klinického hodnocení. Nejvíce kandidátních vakcín procházejících klinickým hodnocením na lidech probíhá v současnosti v Číně, USA, Velké Británii, v Austrálii, Německu a Rusku (19, 20). Nejvíce nadějně se zatím jeví vakcíny od společností Moderna, CanSino Biologics, Astra Zeneca (University of Oxford), Sinopharm (Wuhan Inst., Beijing Inst.), Sinovac, Pfizer (BionTech, Fosun), Nonavax, Imperial College London nebo Inst. Of Medical Biology (tabulka 1). Firma Moderna

zahájila 7. května 2020 klinické hodnocení fáze 2 vakcíny třetí generace, CanSino Biologics 10. dubna fázi 2 druhé generace vakcíny a skupina z Oxford University 23. dubna fázi 1 a 2, druhé generace vakcíny (21, 22). Zatím nejdále postoupily týmy z Wuhan Inst. a University of Oxford, které již provádí třetí fázi hodnocení. Kandidátní vakcíny jsou nejčastěji připravovány pro klasickou intramuskulární aplikaci, ale také pro intradermální, nebo dokonce perorální podání. Některé týmy vyvíjí vakcínu pro intranasální aplikaci (Belgie, US Vawart), od které očekávají vyšší indukci buněčné a humorální slizniční imunity s vyšším korelátem protekce (23). S narůstajícím počtem klinických hodnocení fáze 3 budou narůstat etické problémy takového testování. Pokud se bude hodnotit účinnost vakcíny, musí se hodnotit v době výskytu nemoci covid-19, kdy kontrolní skupina dobrovolníků bude dostávat neúčinné placebo a bude tak vědomě vystavena riziku možné nákazy (24).

Dodávky a cena vakcíny

Náročnou součástí vývoje kandidátní nové vakcíny proti covidu-19 je kromě klinického hodnocení také dostatečné financování nákladného výzkumu. Nedostatek financování například v minulosti zastavil vývoj vakcín proti předchozím novodobým epidemiím a pandemiím. Zastavením vývoje vakcín proti SARS, MERS, ebrole nebo viru Zika došlo

ke ztrátě časového náskoku v připravenosti na další pandemické hrozby. Jakmile dojde k poklesu výskytu nové nákazy a vymizení rizika epidemicko-pandemického šíření, stává se vývoj nové vakcíny často komerčně nezájímavý a bez zapojení vládního financování vývoj končí. Proto v případě vakcíny proti covidu-19 je nutné vytvořit společnou motivační strategii s využitím vládních a soukromých nadačních finančních zdrojů se zapojením bohatých donátorů a filantropů typu Billa Gatese. V případě, že se podaří vyvinout účinnou vakcínu proti covidu-19, předpokládají jednotliví výrobci výrobu stovek milionů až miliard dávek. Evropská unie jedná o potřebě v první fázi cca 400 milionů dávek. Téměř všichni potenciální výrobci však mají problém s nedostatečnou výrobní kapacitou, a proto se snaží sdružovat tyto kapacity spolu se zahájením rozšiřování svých stávajících kapacit jen pro vakcíny proti covidu.

Například firma Johnson & Johnson (J&J) vyvíjí DNA vakcínu, ale celkem pracuje na vývoji až 12 vakcín zároveň. Hodnocení proběhlo úspěšně již na cca 70 tisících dobrovolnících. Testovali vakcínu i na starší populaci s pozitivními výsledky a minimem vedlejších účinků. Dne 22. července 2020 by měla být ukončena první fáze klinického hodnocení. J&J se snaží vyvinout vakcínu, která bude aplikována jen v jedné dávce. Dostupná by mohla být v roce 2021 (2.–4. čtvrtletí) v množství 75 milionů dávek ve

druhém čtvrtletí 2021, 100 a 25 milionů dávek pak ve druhém a třetím čtvrtletí 2021. Nejprve však budou dodávat do USA, z výrobních kapacit v Holandsku. Očekávají cenu za jednu dávku maximálně 10 USD, při dvoudávkovém schématu chtějí udržet stejnou cenu.

Další firma, Sanofi/GlaxoSmithKline, počítá s výrobou 300 milionů dávek pro 150 milionů pacientů. Nyní začínají s klinickými hodnoceními. Dodávky jsou naplánovány na třetí a čtvrté čtvrtletí 2021 v počtu 100 milionů dávek v každém čtvrtletí a teoretickou možností prvních dodávek již ve druhém čtvrtletí 2021. Plánují využít své výrobní kapacity mimo EU. Firma BioNTech/ Pfizer plánuje vyrobit 500 milionů dávek pro 250 milionů osob. Je možné, že zahájí produkci koncem roku 2020, a začátkem roku 2021 by již měli být schopni distribuovat první dávky vakcíny. Poté chtějí vyrobit miliardu dávek pro celosvětovou potřebu. Firma CureVac plánuje vstoupit do druhé a třetí fáze testování. EU nabídla možnost rezervovat 30 % celkových kapacit (50 milionů dávek vakcíny) (25). Očekává se, že ostatní firmy budou postupně zveřejňovat své záměry.

Konečná cena vakcíny významně ovlivní její dostupnost. V případě jiných vakcín je jejich cena často velice odlišná v bohatých nebo chudých zemích. V souvislosti s covidem-19 vyvstává otázka, zda mají bohaté státy platit za vakcínu více, když pandemie ekonomicky postihla i bohaté státy a mají nejvíce případů onemocnění na světě. Z morálního hlediska se řeší, kolik by měly farmaceutické firmy na prodeji této vakcíny vydělat. Každopádně již nyní akcie některých farmafirm stoupají (Astra Zeneca, Pfizer, Moderna, Johnson & Johnson) (26). Konečnou cenu nové vakcíny může také ovlivnit snaha zemí EU o společný nákup v rámci vzájemně podepsané dohody tzv. JPA (Joint Procurement Agreement) zahrnující všechny státy EU a evropského ekonomického prostoru (EEA) (27), mezi v tuto chvíli již 37 státy. Pandemie chřipky H1N1 v roce 2009 potvrdila nezbytnost společného postupu v rámci Evropy při nákupech a zajišťování dodávek nových, nedostatkových vakcín, proto byly zahájeny přípravy již v roce 2010. Česká republika tuto dohodu podepsala 20. června 2014. Po vypuknutí pandemie covidu-19 tuto dohodu podepsalo hned 12 dalších evropských zemí (např. Polsko, Švédsko, Norsko, Finsko a další).

Rizikové skupiny indikované pro očkování

Většina evropských zemí plánuje v případě dostupnosti nové vakcíny nejprve očkovat definované, vysoce rizikové skupiny obyvatel a profesí. Jednotlivé evropské státy při společných jednáních plánují proočkovat od 20 % do 70 % své populace. Na prvním místě seniory, vybrané chronicky nemocné pacienty, zdravotnický personál a zaměstnanci kritické infrastruktury. Hlavním cílem preventivní vakcinace proti covidu-19 je minimalizovat počty úmrtí, minimalizovat přetížení akutních a intenzivních lůžek ve zdravotnických zařízeních, předcházet nozokomiálním přenosům, ochránit složky kritické infrastruktury země a osoby překračující státní hranice (turisté, migranti, zahraniční dělníci).

Mezi prioritní skupiny osob pro očkování proti covidu-19 lze zařadit osoby ve vysokém riziku závažného průběhu nemoci. Jsou to zejména:

- osoby ve věku 65 a více let,
 - pacienti s vybranými chronickými onemocněními – imunoprese; hematologické onemocnění; transplantace orgánů; diabetes mellitus 2. typu; závažné onemocnění srdce (srdeční selhávání, kardiomyopatie, koronární arteriální choroba); rezistentní arteriální hypertenze; chronická obstrukční plicní nemoc; chronické onemocnění ledvin; srpkovitá anémie,
 - těžká obezita (BMI >40 kg/m²) (28).
- V řadě evropských zemí patří mezi další skupiny osob určených pro prioritní očkování:
- zdravotníci pracovníci – zejména pracovníci anesteziologicko-resuscitačních oddělení, jednotek intenzivní péče, urgentních příjmů, infekčních oddělení, plicních oddělení, zdravotnické záchranné služby,
 - osoby pracující v kritické infrastruktuře státu – integrovaný záchranný systém, vládní zaměstnanci, pracovníci energetiky, potravinářského průmyslu, lékáren, krajských hygienických stanic apod.,
 - osoby pracující v sociálních službách,
 - ostatní zdravotníci pracovníci, včetně lékařů primární péče (29).

V případě očkování dětí se za rizikové považují děti s neurologickým, genetickým, metabolickým onemocněním a děti s vrozeným srdečním onemocněním (28). Probíhající studie s kandidátními vakcínami nezahrnují děti, proto nelze očekávat, že první vakcíny proti covidu-19 budou

schválené pro očkování dětí. Studie s dětmi jsou nicméně také plánované. Vzhledem k tomu, že covid-19 je nové onemocnění, není stále dostatek důkazů o vlivu dalších chronických faktorů na případný závažný průběh nemoci. Přesto mezi další potenciální stavy, které toto riziko mohou zvyšovat, patří astma, cystická fibróza, HIV, celková léčba kortikosteroidy nebo jinými přípravky oslabujícími imunitu, onemocnění jater, těhotenství, plicní fibróza, kouření, neurologická onemocnění, demence, thalasémie, diabetes mellitus 1. typu, hypertenze (28, 30).

Závěr

Vývoj nové vakcíny proti onemocnění covid-19 probíhá velice nadějně. Mezi tři hlavní kandidáty na vakcínu patří vakcíny vyvíjené týmy z Cansino Biologics, Moderna a Oxford University. Zastavit pandemii bez dostupné vakcíny bude pravděpodobně nemožné. V případě covidu-19 bude potřebné dosáhnout dostatečně vysoké kolektivní imunity, což znamená proočkovat minimálně 60 % celosvětové populace. To představuje cca 4,7 miliard osob. Bude nezbytné vyrobit v krátkém čase necelých 5 nebo až 10 miliard dávek pro jedno-, respektive dvoudávkové vakcinační schéma. Nejenom vyrobit, ale také dodat do všech zemí světa. Ukazuje se, že komu dodat vakcíny jako prvním, bude spíše politické rozhodnutí. Například v roce 2009, v době nové pandemie chřipky H1N1, se musela pandemická vakcína vyrobená v Austrálii z rozhodnutí tamní vlády prodávat pouze v domovské zemi. Podobně Kanada a USA slíbily dodat vyrobenou pandemickou vakcínu proti chřipce i ostatním státům, ale ve skutečnosti to odložily téměř až na konec pandemie. Proto také v případě covidu-19 lze očekávat tzv. vakcínový nacionalismus (31).

Už nyní se projevují snahy například ze strany USA a prezidenta Trumpa koupit biotechnologické firmy umožňující výrobu vakcín (32). Rychlost a rozsáhlost novodobých epidemií a pandemií infekčních onemocnění, zejména poslední pandemie covidu-19, potvrzují nezbytnost prosazování vědy bez hranic, vzájemného sdílení výsledků výzkumu, které budou dostupné všem lidem jako klíčový nástroj pro zvládnutí této zdravotní hrozby. Proto bude zapotřebí vyvinout více vakcín než mít pouze jednoho pomyslného vítěze. Nejdůležitější bude vyvinout více různých vakcín v rekordním čase a zajistit dostupnost pro celý svět.

Stále však přetrvávají otázky bez odpovědi. Co bude dříve – vakcína nebo nová vlna pandemie? Bude stačit protilátková postvakcinační odpověď? Co bude hrát větší roli v globální protekci – vakcína nebo postinfekční imunita při opakovaných vlnách pandemie s vysokým promořením populace? Ovlivní vakcinaci případné mutace SARS-CoV-2? Jak dlouhá bude postinfekční a postvakcinační protekce? Přes tlak a snahu o rychlý vývoj vakcíny je realistické počítat s případnou registrovanou vakcínou nejdříve v roce 2021 a je otázkou za jak dlouho pak bude dostupná k použití v ČR.

Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – projektu dlouhodobého záměru rozvoje organizace ZHN Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

Literatura:

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalik AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007764.
2. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*. 10.1126/science.abb8923(2020.).
3. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 Vaccine Development Landscape. *Nature Rev Drug Disc*. 2020;19(5):305–306.
4. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52(4):583–589.
5. Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines [online]. *npj Vaccines*. 2020;5(18): Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0170-0>.
6. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis [online]. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
7. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial [online]. *Lancet*. 2020;395(10240): Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3).
8. Branswell H. Novavax, maker of a Covid-19 vaccine, is backed by Operation Warp Speed [online]. *Biotech Statnews*, 7. 7. 2020. Dostupné z: <https://www.statnews.com/2020/07/07/novavax-maker-of-a-covid-19-vaccine-is-backed-by-operation-warp-speed/>.
9. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits 1 immunogenicity in baboons and protection in mice [online]. *bioRxiv*, 30. 6. 2020. Dostupné z: <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.178509>.
10. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04368988. Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 rS (COVID-19) Nanoparticle Vaccine With/Without Matrix-M Adjuvant [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368988>.
11. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924700.
12. Clinical Trials Arena. Moderna finalises protocol for Phase III Covid-19 vaccine trial [online]. 12. 6. 2020. Dostupné z: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/moderna-vaccine-trial-phaseiii/>.
13. Cohen E. Early results from Moderna coronavirus vaccine trial show participants developed antibodies against the virus [online]. *CNN Health*, 18. 5. 2020. Dostupné z: <https://edition.cnn.com/2020/05/18/health/coronavirus-vaccine-moderna-early-results/index.html>.
14. Cohen Jon. Speed corona virus vaccine testing by deliberately infecting volunteers? *Science*, 2020.
15. Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licencing. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1752–1756.
16. WHO. Human Challenge Trials for Vaccine Development: regulatory consideration. Expert Committee on Biological Standardization [online]. Geneva, 17–21. 10. 2016. Dostupné z: https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Human_challenge_Trials_IK_final.pdf.
17. 1Day Sooner. COVID-19 Human Challenge Trials [online]. Dostupné z: <https://1daysooner.org/#home-section>.
18. WHO. Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies [online]. 6. 5. 2020. Dostupné z: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331976/WHO-2019-nCoV-Ethics_criteria-2020.1-eng.pdf?ua=1.
19. Thanh Le T, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(5):305–306.
20. Monrad JT. *J Med Ethics*, 15. 5. 2020.
21. Al Jazeera. China approves two coronavirus vaccines for human trials [online]. 14. 4. 2020. Dostupné z: <https://www.aljazeera.com/news/2020/04/china-approves-coronavirus-vaccines-human-trials-200414083310079.html>.
22. Fox Business. AstraZeneca to mass produce potential coronavirus vaccine [online]. 30. 4. 2020. Dostupné z: <https://www.foxbusiness.com/technology/coronavirus-astrazeneca-oxford-vaccine-development>.
23. Moreno-Fierros L, Garcia-Silva I, Rosales-Mendoza S. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity? *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2020.
24. Monrad JT. Ethical considerations for epidemic vaccine trials. *J Med Ethics*. 2020;0:1–5.
25. Steering Board Under the Joint EU Approach to Covid-19 Vaccines Procurement. Steering Group meeting on 29 June 2020 and 3 July 2020 [osobní sdělení a zápis].
26. Forbes. 9 Pharmaceutical Companies Racing For A COVID-19 Vaccine [online]. 16. 6. 2020. Dostupné z: <https://www.forbes.com/sites/money-show/2020/06/16/9-pharmaceutical-companies-racing-for-a-covid-19-vaccine/#40af0ed676ad>.
27. European Commission. Joint procurement agreement to procure medical countermeasures [online]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/jpa_agreement_medicalcountermeasures_en.pdf.
28. CDC. People of Any Age with Underlying Medical Conditions [online]. 25. 6. 2020. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
29. Auer CM. Covid-19 Vaccination EU-Implementation Strategy. 3rd online meeting of the Steering Board, joint EU approach on COVID-19 vaccination. 3. 7. 2020.
30. CDC. Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19 [online]. 25. 6. 2020. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>.
31. Goodman PS, Thomas K, Wee SL, Gettleman J. A New Front for Nationalism: The Global Battle Against a Virus [online]. *The New York Times*, 10. 4. 2020. Dostupné z: <https://www.nytimes.com/2020/04/10/business/coronavirus-vaccine-nationalism.html>.
32. Hernandez-Morales A. Germany confirms that Trump tried to buy firm working on coronavirus vaccine [online]. *Politico*, 15. 3. 2020. Dostupné z: <https://www.politico.eu/article/germany-confirms-that-donald-trump-tried-to-buy-firm-working-on-coronavirus-vaccine/>.

Korespondující autor:
prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
 Katedra epidemiologie
 Fakulta vojenského zdravotnictví
 Univerzita obrany
 Třebešská 1575
 500 01, Hradec Králové
 Tel. +420 973 253 128
 E-mail: roman.chlibek@unob.cz

Připravme se na zvýšený zájem o očkování proti chřipce

Roman Chlábek et. al

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP

Vakcinologie 2020;14(2):70

Chřipka v České republice každoročně ohrožuje zdraví statisíců pacientů a vyžádá si život téměř dvou tisíc z nich. V roce 2020 byly dopady chřipkové epidemie do určité míry zastíněny šířením nového koronaviru SARS-CoV-2. I přesto, že se u nás díky striktním opatřením podařilo udržet šíření relativně pod kontrolou, globální pandemie covidu-19 akcentovala fragilitu rizikových skupin, zejména seniorů a chronických pacientů, a zároveň poukázala na to, jak obrovskou ekonomickou zátěží by mohla být pro zdravotní systém i celou národní ekonomiku.

Již nyní v této souvislosti zaznamenáváme signály, že je třeba se v letošním roce připravit na zvýšený zájem o očkování proti chřipce v České republice i v celoevropském měřítku. Očkování proti chřipce bude letos opět doporučováno zejména pro rizikové skupiny obyvatelstva, které se překrývají s dosud známými riziky vážného průběhu také pro nové onemocnění covid-19. Tato nemoc se zařadila mezi respirační nákazy s pandemickým potenciálem podobně jako chřipka. Nikdo dnes nemůže vyloučit trvalou přítomnost SARS-CoV-2 v populaci a další vlny epidemie v České republice. Očkování proti chřipce, ale také proti pneumokokovým onemocněním, mohou zmírnit dopady nového koronaviru u zranitelné části populace. Koincidence chřipky a covidu-19 u jednoho pacienta může zvýšit riziko závažnějšího průběhu nemoci a výskytu komplikací.

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP tímto vyzývá k očkování dětí i dospělých proti chřipce a proti pneumokokovým onemocněním. V případě chřipky se skupina rizikových osob rozrůstá také o rizikové skupiny osob pro nemoc covid-19. Jedná se zejména o osoby s chronickým onemocněním plic (zahrnuje i středně závažné a závažné astma bronchiale) s dlouhodobou systémovou farmakologickou léčbou; osoby s onemocněním srdce nebo velkých cév s dlouhodobou systémovou farmakologickou léčbou, například hypertenze; osoby s chronickým onemocněním ledvin a jater; pacienty s farmakologicky léčeným diabetes mellitus; pacienty s poruchou imunitního systému, například pacienty s imunosupresivní léčbou (steroidy, infekce HIV apod.) a asplenici/hyposplenici; pacienty s protinádorovou léčbou; pacienty před nebo po transplantaci solidních orgánů nebo kostní dřeně; osoby s těžkou obezitou (BMI nad 40 kg/m²) a osoby starší 65 let věku. V případě pneumokokových onemocnění jsou ve zvýšeném riziku onemocnění kojenci a děti do pěti let věku, osoby ve věku 60 let a starší, zvláště starší osoby žijící v bytových zařízeních sociální péče, oslabené nebo s doprovázejícími chronickými onemocněními, kuřáci a astmatici, asplenici/hyposplenici. Očkování proti chřipce by se mělo stát samozřejmostí pro všechny zdravotnické pracovníky.

Očkování doporučujeme jako součást ochrany pracovníka a jeho pacientů.

● **Praktičtí lékaři by měli využít dostupných možností a zajistit si dostatečné množství zejména vakcín proti chřipce formou předobjednávek u dodavatelů vakcín či distributorů.**

● V případě vyššího zájmu o očkování by při objednávkách na poslední chvíli mohlo dojít k nedostupnosti vakcíny pro pacienta u jeho registrujícího lékaře.

● Při výběru vakcíny Česká vakcinologická společnost ČLS JEP doporučuje použití tetravalentní vakcíny proti chřipce z důvodu širší ochrany vůči cirkulujícím virům chřipky.

Zároveň je nutné na podzim věnovat zvýšenou pozornost komunikaci s pacienty a organizaci očkování. Zejména u seniorů a rizikových skupin je potřeba zajistit, aby vakcinace proběhla v optimálním termínu, a pacienti tak byli chráněni v době obvyklých epidemií, kdy je pro ně nebezpečí nákazy největší.

● V poslední dekádě dochází v ČR ke změnám v epidemiologii chřipky a epidemie vrcholí obvykle až v průběhu února.

● **Proto je vhodné zahájit aktivní očkovací kampaň v ordinacích počátkem října, a to zejména u seniorů a pacientů v riziku.**

● Očkování proti pneumokokovým onemocněním lze provádět kdykoli.

Očkování: nejúčinnější ochrana proti chřipce

**Chraňte své rizikové
pacienty včas.**

**Ideální doba pro
každoroční očkování
je říjen – prosinec.**



**Pacienti s chronickým farmakologicky léčeným onemocněním
(diabetes, astma apod.) BEZ OHLEDU NA VĚK
mají očkování PLNĚ HRAZENÉ zdravotní pojišťovnou.^{1,2,3}**

Reference: 1. Havlíčková M, Kynčl J. Očkování a chemoprophylaxe chřipky u dětí. *Pediatr prax* 2009;10(6):289–292. 2. Kynčl J, Havlíčková M. Význam očkování proti chřipce a jeho optimální načasování. [online] [cit. 02-10-2019]: <http://www.szu.cz/tema/prevence/vyznam-ockovani-proti-chripce-a-jeho-optimalni-nacasovani>. 3. Zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů [online] [cit. 30-08-2019]: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>. Použitá fotografie je pouze ilustrační, nejedná se o reálné pacienty.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku:** Vaxigrip Tetra, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Tetravalentní vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaný). **Léčivá látka:** Virus chřipky (inaktivovaný, štěpený) obsahující následující kmeny (připravený na oplodněných slepičích vejcích ze zdravých drůbežích chovů): **A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – varianta kmene (A/Brisbane/02/2018, IVR-190) – 15 mikrogramů HA*; A/Kansas/14/2017 (H3N2) – varianta kmene (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327) – 15 mikrogramů HA*; B/Colorado/06/2017 – varianta kmene (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) – 15 mikrogramů HA*; B/Phuket/3073/2013 – varianta kmene (B/Phuket/3073/2013, divoký typ) – 15 mikrogramů HA* v dávce 0,5 ml.

* hemaglutinin

Tato vakcína splňuje doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) (pro severní polokouli) a doporučení EU pro sezónu 2019/2020. **Terapeutické indikace:** Vakcína Vaxigrip Tetra je určena k prevenci chřipkového onemocnění způsobeného dvěma podtypy chřipkového viru A a dvěma typy chřipkového viru B obsaženými ve vakcíně z důvodu:

- **aktivní imunizace dospělých, včetně těhotných žen, a dětí od 6 měsíců věku,

- **pasivní ochrany kojenec(ů) od narození do méně než 6 měsíců věku po očkování těhotných žen. Vaxigrip Tetra se používá v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: 1 dávka 0,5 ml. Děti od 6 měsíců do 17 let věku: 1 dávka 0,5 ml. Dětem do 9 let věku, které nebyly v minulosti očkovány, má být podána 2. dávka 0,5 ml v intervalu nejméně 4 týdnů. Kojenec(ů) do 6 měsíců věku: bezpečnost a účinnost vakcíny Vaxigrip Tetra (aktivní imunizace) nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. **Pokud jde o pasivní ochranu: 1 dávka 0,5 ml podaná těhotným ženám může chránit kojenec(ů) od narození do 6 měsíců věku; avšak ne všichni tito kojenec(ů) budou chráněni. Vakcína má být podána intramuskulárně nebo subkutánně injekcí. Preferovaným místem podání je anterolaterální oblast stehna (nebo deltový sval, pokud je svalová hmota dostatečná) u dětí od 6 měsíců do 35 měsíců věku nebo deltový sval u dětí od 36 měsíců věku a u dospělých. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na kteroukoli pomocnou látku nebo složku přípravku, která může být přítomna ve stopovém množství, jako např. vaječné bílkoviny (ovalbumin, kuřecí bílkoviny), neomycin, formaldehyd a octoxinol 9. Očkování je třeba odložit u pacientů se středně závažným nebo závažným horečnatým onemocněním nebo s akutním onemocněním. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být okamžitě k dispozici odpovídající léčba a zajištěn lékařský dohled. Vakcína nesmí být za žádných okolností aplikována intravaskulárně. Tato vakcína musí být podávána s opatrností osobám s trombocytopenií nebo poruchami koagulace, protože u těchto osob se po intramuskulárním podání mohou objevit krvácivé příhody. Vakcína je určena jako ochrana proti těm kmenům chřipkového viru, ze kterých je připravena. Vakcína nemusí chránit všechny očkované. Pokud jde o pasivní ochranu, ne všichni kojenec(ů) mladší 6 měsíců věku narození ženám očkovaným během těhotenství budou chráněni. Protilátková odpověď může být nedostatečná u pacientů s endogenní nebo iatrogení imunosupresí. **Interakce:** Na základě klinických zkušeností s vakcínou Vaxigrip může být vakcína Vaxigrip Tetra aplikována současně s jinými vakcínami. Musí se použít samostatné injekční stříkačky a různá místa vpichu injekce. Imunitní odpověď může být snížena u pacientů s probíhající imunosupresivní terapií. Po očkování proti chřipce byly pozorovány falešně pozitivní výsledky sérologických testů používajících metodu ELISA k detekci protilátek proti HIV1, hepatitidě C a zvláště proti HTLV1. Falešně pozitivní výsledky testů ELISA lze vyvrátit pomocí techniky Western Blot. Přechodně falešně pozitivní reakce může být zapříčiněna odpovědí IgM na vakcínu. **Těhotenství a kojení:** **Těhotné ženy jsou vystaveny vysokému riziku komplikací chřipky, včetně předčasněho porodu, hospitalizace a smrti; těhotné ženy mají dostat vakcínu proti chřipce. Vakcínu Vaxigrip Tetra lze podávat ve všech stádiích těhotenství. Rozsáhlé soubory dat o bezpečnosti inaktivovaných vakcín proti chřipce jsou k dispozici pro 2. a 3. trimestr, ve srovnání s trimestrem prvním; nicméně celosvětové údaje o podávání inaktivovaných vakcín proti chřipce nenaznačují žádné nežádoucí účinky na plod a matku související s vakcínou. Údaje ze 4 klinických studií s trivalentní inaktivovanou vakcínou proti chřipce (Vaxigrip) podávanou těhotným ženám během 2. nebo 3. trimestru (více než 5 000 těhotných žen a více než 5 000 narozených dětí sledovaných až přibližně do 6 měsíců po porodu) nenaznačují žádné nežádoucí účinky na plod, novorozence, kojenec(ů) a matku související s vakcínou. Vaxigrip Tetra může být použit v průběhu kojení. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnost vakcíny Vaxigrip Tetra byla hodnocena v 6 klinických studiích, ve kterých 3 040 dospělých ve věku 18 až 60 let, 1 392 starších 60 let a 429 dětí od 9 do 17 let obdrželo jednu dávku vakcíny a 884 dětí od 3 do 8 let obdrželo jednu nebo dvě dávky vakcíny v závislosti na předchozí vakcinaci proti chřipce a 1 614 dětí od 6 měsíců do 35 měsíců obdrželo dvě dávky (0,5 ml) vakcíny. K většině reakcí většinou došlo během prvních 3 dnů po vakcinaci a spontánně odezněly během 1 až 3 dnů po objevení. Intenzita těchto reakcí byla mírná. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po očkování vakcínou Vaxigrip Tetra byly: bolest hlavy, myalgie, malátnost, bolest/citlivost v místě injekce, třes, horečka, erytém v místě injekce, otok a indurace v místě injekce, ekchymóza v místě injekce, lymfadenopatie, závrať, návaly horka, průjem, nauzea, únava, pruritus a teplo v místě injekce, trombocytopenie, plačtivost, neklid, průjem, zvracení, bolest horní poloviny břicha, artralgie. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** SANOFI PASTEUR, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** 59/370/16-C. **Datum revize textu:** 1. 8. 2019.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je hrazen indikovaným pacientům do výše schválené úhrady.

**Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Sanofi Pasteur, odd. vakcín sanofi-aventis, s.r.o.

Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6

tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, www.sanofipasteur.cz

SPCZ.VAXIQ.19.10.0139

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP

Vakcinologie 2020;14(2):72–73

Tímto doporučením se aktualizuje Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním z 15. ledna 2018.

Invazivní meningokoková onemocnění (IMO) patří mezi závažná interhumánně přenosná infekční onemocnění vyvolaná gramnegativním diplokokem *Neisseria meningitidis*, nejčastěji séro skupinami A, B, C, W, Y. Zdrojem nákazy bývá asymptomatický nosič nebo nemocný jedinec. Nejzávažnější klinickou formou onemocnění jsou meningokokové meningitidy a sepse. Tato IMO mívají perakutní průběh a k úmrtí může dojít i přes zahájenou léčbu během prvních 24–48 hodin po vzniku příznaků. Pro své počáteční nespecifické symptomy může být onemocnění pozdě diagnostikováno. K úmrtí dochází asi u 10–20 % pacientů. V České republice byla za posledních 10 let průměrná smrtnost 9 % (4,7–14,7 %). Až u 20 % přeživších pacientů se vyskytují celoživotní následky, jako jsou amputace končetin, hluchota nebo mentální retardace.

Epidemiologie invazivních meningokokových onemocnění

Celosvětově je zaznamenáván pokles nemocnosti IMO, který může souviset s rozšiřujícími se možnostmi očkování. Smrtnost a celoživotní následky však zůstávají stále příliš vysoké. V ČR je incidence IMO za posledních 10 let nízká a pohybuje se v rozmezí 0,4–0,8 případů na 100 tisíc obyvatel. Nejvyšší výskyt je dlouhodobě zaznamenáván v kategorii dětí ve věku 0–11 měsíců, dále pak v kategorii dětí ve věku 1–4 roky a v kategorii adolescentů ve věku 15–19 let. Během let se mění podíl jednotlivých séro skupin na celkovém počtu onemocnění. Po asi 20 let trvající dominanci séro skupiny B se v posledních letech podíl skupin B a C srovnává. V roce 2019 byla séro skupina C zastoupena 42,9 % a séro skupina B 36,7 %. Každoročně je zaznamenán také výskyt IMO způsobených séro skupinami W a Y (6,1 %, resp. 4,1 %). Přes nízký podíl

séro skupin W a Y způsobují tyto skupiny v ČR (i celosvětově) nejvyšší smrtnost ze všech meningokoků. Dlouhodobé sledování nemocnosti ve vybraných věkových skupinách ukazuje, že séro skupina B stabilně způsobuje nejvyšší nemocnost v nejmladší věkové skupině 0–11 měsíců. V nejvyšším riziku vzniku IMO jsou osoby ve věkových kategoriích s vysokou incidencí v ČR, osoby s chronickým onemocněním ve vybraných rizikových skupinách, osoby pobývající ve velkých kolektivech, vybrané kategorie zdravotnických pracovníků a cestovatelé do zemí s vysokým výskytem IMO.

Možnosti očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním

K očkování proti IMO jsou Evropskou lékovou agenturou (EMA) registrovány a jsou k dispozici dvě konjugované tetraivalentní vakcíny obsahující antigeny čtyř séro skupin meningokoka A, C, W, Y (MenACWY-TT a MenACWY-CRM vakcíny) a dvě rekombinantní vakcíny obsahující antigeny meningokoka séro skupiny B (MenB-4C a MenB-FHbp vakcíny). U MenACWY vakcín byla prokázána ochrana nejen proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému těmito čtyřmi séro skupinami, ale i proti nosičství meningokoků těchto séro skupin. Všechny tyto vakcíny jsou určeny k očkování dětí a dospělých. MenACWY-TT (Nimenrix) vakcína je indikovaná k použití od šesti týdnů věku, MenACWY-CRM (Menveo) od dvou let věku, MenB-4C vakcínu (Bexsero) lze aplikovat od dvou měsíců věku a MenB-FHbp vakcínu (Trumenba) od deseti let věku. Cílem očkování proti IMO je zajistit co nejčasnější, nejkompexnější a nejdelší protektivní imunitu očkované osoby.

Doporučení očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním

K zabezpečení co nejširšího séro skupinového pokrytí se doporučuje očkování s využitím jak MenACWY, tak MenB vakcín. K udržení dlouhodobé imunity je v některých případech doporučeno přeočkování.

Očkování pro kojence a malé děti

Očkování vakcínou MenB-4C je doporučeno pro:

- kojence a malé děti ve věku 2–59 měsíců, s preferenční aplikací v co nejnižším věku.
 - Základní schéma: 2+1 od dvou měsíců, s intervalem mezi dávkami dva měsíce (minimální interval 8 týdnů) s podáním posilovací dávky ve 12–15 měsících, minimálně šest měsíců po druhé dávce. Při zahájení schématu do dovršeného šestého měsíce věku je očkování plně hrazeno z veřejného zdravotního pojištění.
 - Záchytná schémata:
 - ve věku 6–11 měsíců: dvě dávky v intervalu dvou měsíců (minimálně 8 týdnů) s podáním posilovací dávky ve druhém roce života, nejméně osm týdnů po předchozí (2.) dávce;
 - ve věku 12–23 měsíců: dvě dávky v intervalu dvou měsíců (minimálně 8 týdnů) s podáním posilovací dávky 12 měsíců po druhé dávce;
 - ve věku 24–59 měsíců: dvě dávky v intervalu dvou měsíců (minimálně 4 týdny, bez podání posilovací dávky).
 - Vakcínu je možné aplikovat současně s jakoukoli jinou očkovací látkou. Profylaktické podání antipyretik v době vakcinace a krátce po ní může snížit výskyt a intenzitu postvakcinačních febrilních reakcí a je zvláště vhodné při koadministraci více vakcín.
 - Česká vakcinologická společnost doporučuje zahájení očkování v co nejčasnějším věku, tedy ve dvou měsících, s cílem zajištění co nejrychlejší ochrany. Vrchol incidence MenB IMO je v ČR kolem pátého měsíce věku.
 - Doporučení časného zahájení vakcinace je platné i pro předčasně narozené děti.

Očkování MenACWY vakcínami:

- batolata ve věku 12–23 měsíců vakcínou MenACWY-TT jednou dávkou bez přeočkování; aplikace jedné dávky vakcíny v tomto věku je hrazena z veřejného zdravotního pojištění;

- na zvážení po dohodě rodiče s poskytovatelem v kojeneckém věku očkování vakcínou MenACWY-TT:
 - ve věku šesti týdnů až pět měsíců dvě dávky v intervalu dvou měsíců (minimálně 8 týdnů) s podáním posilovací dávky po dosažení 12 měsíců věku, nejdříve osm týdnů po podání předchozí (2.) dávky;
 - ve věku 6–11 měsíců jedna dávka s podáním posilovací dávky po dosažení 12 měsíců věku, nejdříve osm týdnů po podání předchozí (1.) dávky.
- ve věku 24–59 měsíců jednou dávkou MenACWY-TT nebo MenACWY-CRM.

Očkování pro adolescenty a mladé dospělé

Očkování kteroukoli dostupnou MenB a MenACWY vakcínou se doporučuje pro všechny adolescenty a mladé dospělé ve věku 15–25 let; očkování se upřednostňuje ve věku 15 let. Interval mezi dvěma dávkami vakcíny je pro MenB-4C vakcínu nejméně jeden měsíc a pro MenB-FHbp vakcínu šest měsíců. Pro obě dávky MenB musí být použita stejná vakcína; vakcíny nejsou zaměnitelné.

MenB a MenACWY je možné aplikovat současně a také s jakoukoli jinou vakcínou indikovanou v adolescentním a mladém dospělém věku.

Očkování pro rizikové skupiny

- Očkování MenB i MenACWY vakcínami bez ohledu na věk je doporučeno pro pacienty v následujících zdravotních indikacích:
 - porušená či zaniklá funkce sleziny (hyposplenismus/asplenismus); v případě plánované splenektomie se očkování provede nejméně 14 dní před výkonem;
 - autologní a alogenní transplantace kmenových hemopoetických buněk;
 - primární nebo sekundární imunodeficit nebo očekávaný imunodeficit;
 - deficit terminálního komplementu;
 - prodělaná bakteriální meningitida nebo septikémie;
 - před zahájením léčby eculizumabem.

Dále je očkování MenB i MenACWY vakcínami bez ohledu na věk doporučeno pro osoby ve zvýšeném výskytu IMO:

- cestující nebo plánující trvalý pobyt v zemích s hyperendemickým nebo

epidemickým výskytem meningokokových onemocnění;

- osoby v profesionálním riziku IMO (zdravotnický personál pečující o pacienty s IMO, laboratorní pracovníci pracující s původci IMO);
- osoby v ohnisku nákazy IMO (vakcína v závislosti na séro skupině aktivní v ohnisku).

Očkovací schéma pro rizikové skupiny:

- MenACWY:
 - Osoby se zdravotním rizikem získání IMO se očkují dvěma dávkami vakcíny MenACWY v intervalu dvou měsíců a v případě přetrvávajícího rizika se přeočkují každých pět let.
- MenB:
 - Osoby se zdravotním rizikem získání IMO se očkují dvěma dávkami MenB-4C vakcíny v intervalu jednoho měsíce nebo třemi dávkami MenB-FHbp vakcíny v intervalech jeden a pět měsíců mezi dávkami. V případě přetrvávajícího rizika se provede přeočkování jeden rok od poslední dávky a dále každé dva až tři roky.

Představujeme publikaci

Vysoce nebezpečné nákazy



Kniha pojednává o problematice vysoce nebezpečných nákaz v podmínkách České republiky. Definuje problematiku vysoce nebezpečných nákaz (VNN), dominantně se zaměřením na VNN s interhumánním přenosem, resp. s potenciálem interhumánního přenosu. Popsán je aktuální stav a možnosti v České republice. Uvedeny jsou příklady výskytu VNN a charakteristika vybraných onemocnění, obecně jsou rovněž popsány systémy řešení výskytu VNN v ČR a pohled na jejich řešení z různých úrovní systému (např. epidemiolog, zdravotnické zařízení, centrum VNN na Bulovce, možnosti AČR – Centrum Těchonín). Uvedeny jsou i možnosti laboratorní diagnostiky a současné možnosti očkování jako významného preventivního opatření. V neposlední řadě bude nastíněna spojitost s problematikou bioterorismu. Aktuální je i téma rizika VNN při migraci obyvatel. Podobně zaměřená publikace dosud v našem lékařském písemnictví chybí.

Kniha je určena pro odborníky z řad lékařů, kteří se zabývají problematikou vysoce nebezpečných nákaz (integrováný záchranný systém, epidemiologové, kliničtí pracovníci). Je i vhodným studijním materiálem.

Autor: Jan Smetana et al.
Doporučená cena 550 Kč

Při objednání na **knihy.cz** sleva 10%

MEDICAL SERVICES

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

mf
MLADÁ FRONTA

„Jeden svět, jedno zdraví“ – koronaviry “One World, One Health” – Coronaviruses

Vanda Boštíková,¹ Marcela Pejchalová,² Hana Střítecká,³

¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany v Brně

²Katedra biologických a biochemických věd, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice

³Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany v Brně

Souhrn:

Vědci dlouhodobě varovali před akcelerací nových infekčních nemocí, které mohou způsobit velké problémy v důsledku navyšujících se faktorů podmiňujících vznik pandemického šíření infekčních nemocí. Je to právě očkování, které slouží k ochraně před infekčními nemocemi, stejně jako k přerušení šíření příslušné infekce. Na individuální úrovni dochází k tvorbě specifické imunitní odpovědi, na úrovni populace k vytvoření kolektivní imunity. V tuto chvíli máme k dispozici vakcíny proti více než 25 různým onemocněním, konstruované minimálně na šesti různých principech. Vzhledem k dopadům pandemického šíření nového koronaviru SARS-CoV-2 se jedním ze zásadních cílů boje proti tomuto respiračnímu infekčnímu onemocnění stal vývoj očkovací látky. Druhotným důsledkem pandemie je odkládání neurgentních lékařských výkonů včetně očkování. Doporučení nicméně hovoří jasně, benefit očkování převyšuje rizika a je doporučováno očkování neodkládat.

Klíčová slova: vakcína, očkování, pandemie, koronaviry, covid-19, SARS-CoV-2, netopýři, glykoprotein S

Summary:

Researchers have warned against the acceleration of new infectious diseases, which can cause major problems due to increasing factors that determine the emergence of pandemic spread of infectious diseases. Vaccination protects against an infectious disease, as well as to stop the spread of the infection. At the individual level, a specific immune response is created, at the population level, herd immunity is created. Recently, vaccines are available for more than 25 different diseases, constructed on at least six different principles. Due to the effects of the pandemic spread of the new coronavirus SARS-CoV-2, the development of a vaccine has become one of the key objectives in the fight against this respiratory infectious disease. A secondary consequence of the pandemic is postponement of non-urgent medical procedures, including vaccinations. However, the recommendations are clear, the benefits of vaccination outweigh the risks and it is recommended not to delay vaccination.

Key words: vaccine, vaccination, pandemic, coronaviruses, covid-19, SARS-CoV-2, bats, glycoprotein S

Vakcinologie 2020;14(2):75–78

Úvod

Koronaviry patří mezi celosvětově běžně se vyskytující viry, poprvé popsané v šedesátých letech minulého století. SARS-CoV-2 vyvolávající onemocnění covid-19 je v pořadí sedmým koronavirem, o kterém víme, že infikuje člověka. Jeho pandemické šíření znamenalo v minulých měsících přerušení mezinárodního obchodu, cestování a zastavení turismu. Obdobně zasáhlo školství – podle Spojených národů uzavřelo celkem 191 států (OSN uznává 206 států) po celém světě své školy a 91 % celosvětové dětské populace přerušilo školní docházku.

Obecně, koronaviry většinou vyvolávají mírná až středně těžká onemocnění. Na druhou stranu mohou být zodpovědné

i za závažná onemocnění epidemického či dokonce pandemického charakteru.

Mnoho virových zástupců cirkuluje v zoonotických rezervoárech – divokých zvířatech a periodicky „přeskakuje“ (spillover) jak na člověka, tak na domácí zvířata.

Odhaduje se, že přibližně 60 % ze zhruba 1 400 virových zástupců je pro lidskou populaci patogenních. Takřka polovina těchto virů vyvolává u pacientů encefalitidy nebo jiné vážné neurologické klinické symptomy (1, 2, 18).

Charakteristika pandemického šíření virů

Pro rozvoj pandemie je potřeba splnit určité podmínky. V první řadě je to růst světové populace a otázka její organizace. Současné

demografické modely ukazují, že v roce 2050 bude žít ve městech převážně na africkém nebo asijském kontinentu až 66 % světové populace. Tedy v subtropických nebo tropických oblastech, s bohatou přírodní diverzitou, chudou infrastrukturou, problematickým zdravotním systémem, nebo-li v podmínkách ideálních pro šíření infekčních nemocí.

Druhým faktorem je cestování. Zvyšuje se jak jeho rychlost, tak jeho objem. V současnosti nás letadlo přepraví mezi dvěma nejvzdálenějšími body na Zemi v kratším čase, než je inkubační doba jakékoli infekční nemoci. V následujících dvaceti letech se odhaduje zdvojnásobení objemu počtu cestujících, a opět se na tomto vzestupu bude zásadně podílet asijská populace.

Třetím faktorem jsou zvířata. Netopýři, kaloni, hlodavci, tropické invazivní druhy komárů jsou známými rezervoáry širokého spektra virů a bakterií. Velký vliv na vývoj situace má i neustále se zvyšující počet domestikovaných zvířat. Virus chřipky dokáže infikovat více než tisíc živočišných druhů.

Čtvrtým faktorem jsou změny přírodního prostředí a klimatu. Jednou z lidských činností s vysoce negativním dopadem je odlesňování tropického pralesa, které mimo jiné díky své masivnosti mění charakter klimatu.

S tímto faktorem pak úzce souvisí faktor pátý, a to jsou ozbrojené válečné konflikty a přírodní katastrofy (1, 12, 18, 20).

Zoonotické rezervoáry koronaviřů

Přírodním rezervoárem viru SARS-CoV-2 jsou netopýři – vrápenci. Uvažuje se o mezhospiteli, za kterého byl opakovaně označen luskoun – ovíječ maskovaný. Jedna z hypotéz považovala za možný mezhospitelský článek hady, specificky se uvažovalo o čínské krajtě a kobře, nicméně skepticismus byl na místě, mimo jiné i proto, že dosud nikdy se koronaviřové nepřemísťovaly přes poikilotermní (studenokrevní) mezhospitele.

Čína je oblastí, která takřka ideálně splňuje podmínky pro virové mezhospitelské přeskoky. K tomu přispívá provozování tzv. mokřých tržišť. Podmínky v Číně v současnosti napomáhají tomu, že člověk nemusí být výhradně lovcem divoké zvěře, aby se infikoval. Na čínském venkově dlouhodobě a opakovaně dochází ke konstantnímu promíchávání různých virů, a to vytváří vysokou pravděpodobnost pro vznik nových nebezpečných patogenů. Například v blízkosti jeskyně Shitou, jižně od hlavního města Kunming v provincii Yuannan, se nacházejí vesnice v oblasti ideální pro výskyt netopýřů (mírně kopcovitý terén, porosty hlohů, pomerančovníků, ořechů a růží). Obyvatelstvo dlouhodobě potvrzuje výskyt a přelety netopýřů nejen v okolí, ale i přímo nad vesnicemi. V říjnu 2005 zde byl proveden ve čtyřech vesnicích odběr krve u více než 200 obyvatel. Šest osob mělo protilátky proti netopýřovému SARS, ačkoli ani jedna osoba se neživila lovem divoké zvěře. Všichni tito pozitivní lidé byli bez zdravotních obtíží, netrpěli nikdy v minulosti pneumoniemi ani žádnými dalšími symptomy, typickými pro závažné respirační onemocnění. Odebraný materiál z netopýřů odchycených v jeskyni Shitou byl pozitivní na přítomnost genetické

sekvence koronaviru, z 97 % identické s genetickou sekvencí viru SARS-CoV-1 izolovanou z cibetek z provincie Guanhdong. Tento nálezný po více jak deseti letech pátrání uzavřel otázku zoonotického rezervoáru původu SARS-CoV-1 (3, 12, 15, 17).

Rozdělení koronaviřů a jejich vlastnosti

Jedná se o RNA obalené viřy schopné vyvolávat infekce jak u zvířat, tak u lidí. Dosud známe sedm koronaviřů schopných infikovat člověka. Ze skupiny alfa koronaviřů je to virus 229E a NL63, ze skupiny beta koronaviřů pak OC43, HKU1, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 a MERS-CoV. Kromě alfa a beta koronaviřů rozeznáváme ještě gama a delta koronaviř, kam spadají viřy infikující výhradně zvířata. Jak alfa, tak beta koronaviřové zodpovídají za řadu naprosto běžných nezávažných nachlazení, infekcí dolních cest dýchacích. OC43 a NL63 vyvolávají zhruba 2–10 % případů nemoci z nachlazení, nicméně mohou být příčinou i exacerbace astmatu bronchiálního nebo CHOPN. OC43 je schopen za určitých podmínek vyvolat i infekce gastrointestinálního traktu (1, 3, 19, 20).

Glykoprotein S a jeho mutační změny

Hlavním faktorem virulence koronaviřů je glykoprotein S (spike), který se vyskytuje na povrchu koronaviřového virionu a jeho funkce spočívá v navázání se na buněčné receptory. S protein zprostředkovává infekci lidských buněk a je cílovou strukturou většiny v současnosti konstruovaných vakcín, stejně jako na protilátkách založených terapií. V S proteinu bylo do současnosti detekováno 13 mutací, o kterých je nunto uvažovat v širším fylogenetickém, stejně jako geografickém kontextu. Tyto mutace mohou ovlivnit jak transmissi, tak rezistenci. Obavy pak vzbuzuje mutace D614G (změna G za A bázi na pozici 23 403, kdy sekvence získaná od pacienta z čínského Wuhanu je referenční sekvencí) – tato varianta viru se rozšířila v Evropě na počátku února 2020 a velmi rychle a dominantně ovládla dobitá území. Obavy vzbuzují také nálezy rekombinantních forem viru vznikajících mezi cirkulujícími kmeny, což svědčí o infekci více kmeny. Tato mutace byla nalezena v sedmi ze 183 sekvencí, které byly v danou chvíli přečteny, čtyři sekvence pocházely z Evropy, jedna z Mexika, jedna z Brazílie a jedna z Wuhanu.

U SARS-CoV-2 byly dosud nalezeny dvě cirkulující formy. Původní S forma je evolučně starší a méně agresivní. Odvozená

novější varianta je v současnosti pod silným selekčním tlakem protiepidemických opatření, takže v současné době ustupuje a přenechává prostor pro S formu. Virus mutuje rychlostí jedné až dvou mutací za týden, a pokud je mutace pro virus výhodná, může postupně převážit nová forma. Receptorem, který virus využívá pro vstup do lidské buňky, je ACE2 (angiotenzin konvertující enzym 2). Afinita SARS-CoV-2 proteinu je 10 až 20× vyšší k ACE2 než u SARS-CoV-1. Vyskytuje se převážně v endotelu, ale je exprimován také v plicním parenchymu, a právě proto virus vyvolává infekce dolních cest dýchacích.

Dosud se zdá, že diverzita mezi jednotlivými pandemickými sekvencemi je nízká, nicméně fakt rychlého celosvětového rozšíření viru může tuto situaci postupně změnit. Stále si nejsme jisti sezóností, vlivem počasí, teploty a vlhkosti (1–3, 13, 14, 16, 17).

Charakteristika a průběh koronaviřové infekce

První kategorie zahrnuje onemocnění s asymptomatickým průběhem, tj. bez klinických projevů, pacient má normální RTG nálezný plic, nicméně je zde přítomen pozitivní výsledek testu na přítomnost virové nukleové kyseliny. Jde o nejčastější formu infekce, která je typická pro zdravé osoby, exponované jen malému množství viru. Infekce tedy proběhne buď zcela bez příznaků nebo s minimálními projevy typu zvýšené teploty, rýmy, poruchy čichu, eventuálně chuti. Druhá kategorie je typická mírným průběhem onemocnění s příznaky onemocnění horních cest dýchacích, včetně horečky, bolesti svalů, slabosti, kašle, bolesti v krku, sekrece z nosu a kýčání. V některých případech je průběh bez teploty, eventuálně se dostaví pouze gastrointestinální příznaky jako je nauzea, zvracení, bolesti břicha a průjem. Třetí kategorie se vyznačuje středně závažným průběhem s pneumonií, častou horečkou, suchým kašlem, následovaným kašlem produktivním. Těžký průběh je charakteristický pro čtvrtou kategorii. Představuje časté respirační příznaky jako je horečka a kašel, které mohou být doprovázeny gastrointestinálními příznaky, specificky průjemem. Onemocnění má progresivní průběh během jednoho týdne, rozvíjí se dušností s centrální cyanózou. Saturace klesá pod 92 % a objevují se klinické známky hypoxie. Pátá kategorie, to je kriticky závažný stav, který může progredovat do syndromu akutního respiračního distresu

nebo respiračního selhání. Může nastat situace, kdy se rozvine šok, encefalopatie, poškození myokardu nebo srdeční selhání, poruchy koagulace a akutní poškození ledvin. Orgánové poškození může vést k ohrožení života pacienta (4, 5, 18).

Přenos viru se děje kapénkovou nákazou a dotykem přes kontaminované povrchy. Z těchto důvodů jsou proto důležité jak roušky, tak respirátory, a extrémně důležitá je hygiena rukou a dezinfekce povrchů. Virus zůstává v životaschopném infekčním stavu na plastech, stejně jako na kovech dva až tři dny, na papíru 24 hodin a v klimatizaci přibližně tři hodiny. Velikost koronaviru se pohybuje mezi 0,12–0,16 µm, podle doporučení tak respirátory třídy FFP2, které jsou obecně funkční jak proti plísním, tak proti virům, jsou dostačující, umožňují průnik maximálně v 11 %. Nicméně je velmi důležité zacházet s nimi zásadně jako s kontaminovanými na vnější straně, a proto okamžitě po jakékoli manipulaci s nimi mýt pečlivě ruce.

V případě reakce na pandemii koronavirem SARS-CoV-2 je vidět jasná snaha napříč maximální kapacity směrem jak k vývoji a testování nových antivirových, studiím účinnosti známých antivirových preparátů, tak směrem k vývoji očkovací látky.

V současnosti je ve vývoji více než sto kandidátních vakcín (obr. 1). Právě efektivní všeobecně dostupná vakcína, stejně jako existence silných zdravotnických systémů a dostatečné testovací kapacity, jsou klíčem k ochraně světové populace před pandemickým šířením viru SARS-CoV-19 (více k vývoji vakcín proti covidu-19 v článku prof. Romana Chlábka na s. 64–70).

Závěr

Přestože, a nebo právě proto, že čelíme novému viru, predikce druhé vlny infekce je opodstatněná. Názory na její příchod se různí, od konce léta po měsíce říjen a listopad. Nicméně shoda panuje v tom, že vysoce pravděpodobně půjde o lokální druhou vlnu silně ovlivněné sezónními změnami v daných lokalitách a nasazenými protiepidemickými opatřeními. Modely předpovídají, že po ústupu první vlny pandemie na severní polokouli dojde k disproporčnímu, silnému šíření viru v nadcházejících měsících na polokouli jižní. Jaký charakter bude druhá vlna mít, je velmi obtížné předpověditelné. Existuje několik scénářů, jeden z nich vychází ze zkušenosti s pandemickou chřipkou v roce 1918 a předpovídá druhou vlnu SARS-CoV-2 jako silnější, další ji charakterizuje jako dlouhodobě pomalé „hoření“, s výchyly nahoru a dolů, jednotlivými hot spoty, objevujícími se v závoslosti na protiepidemických opatřeních po celém světě. Nicméně bez ohledu na kterýkoli model je jasným problémem příchod podzimní chřipkové sezóny. V období 2019–2020 onemocnělo laboratorně potvrzenou chřipkou globálně 39 milionů osob a 24 tisíc osob na ni zemřelo (opět potvrzeno laboratorními testy). Nutnost očkování proti chřipce, a tím potencionální snížení oslabení organismu v případě onemocnění covid-19 je více než zřejmé (11, 18, 21–23).

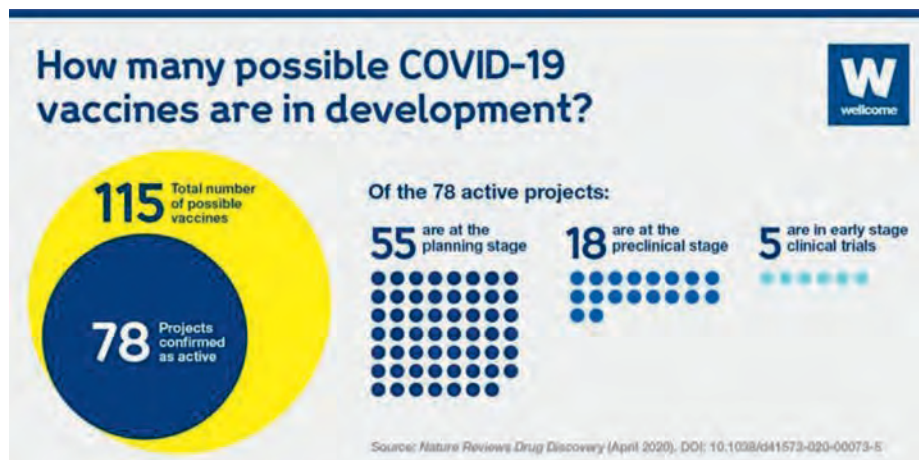
Očkování bezpochyby představuje jeden z nejefektivnějších způsobů prevence infekčních nemocí. Díky zavedení plošného očkování došlo k významnému poklesu incidence různých infekčních onemocnění ať virového, či bakteriálního původu, které

se v minulosti podílely na zvýšené morbiditě i mortalitě obyvatelstva. Dlouhodobým cílem Světové zdravotnické organizace je snaha zajistit pravidelné očkování 90 % dětí do jednoho roku věku po celém světě (11).

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP vydala v souvislosti s výskytem onemocnění covid-19 následující stanovisko k provádění preventivního očkování dětí: „Provádění vakcinace dětí v rámci pravidelného očkování nebo hrazeného očkování je možné bez omezení i v současné epidemiologické situaci. Očkování není nutné odkládat. K zajištění včasné protekce je vhodné dodržení doporučených schémat pro danou očkovací látku. Odkládání očkování dětí může vést k prodloužení období vnímavosti k danému infekčnímu onemocnění a riziko nákazy vakcinací preventabilní infekcí je tak, při dodržování režimových opatření, vyšší, než riziko nákazy dítěte onemocněním covid-19 od ostatních dětí či rodičů přítomných v českárně lékaře. Očkování dětí v rámci preventivních prohlídek doporučujeme důsledně plánovat v jiných ordináčních hodinách než pro akutně nemocné pacienty, aby nedocházelo ke kontaktu zdravých a nemocných dětí. Očkování se neprovádí u dětí, které jsou v karanténě pro onemocnění covid-19 nebo mají zvýšenou tělesnou teplotu a příznaky akutního onemocnění. V těchto případech se pokračuje v očkování po skončení karantény nebo vymizení příznaků akutního onemocnění. Případná nepoznaná inkubační doba onemocnění covid-19 u dítěte bez klinických známek onemocnění nepředstavuje riziko. V případě přeočkování po základním očkování je možné pro aplikaci booster dávek vakcín využít maximální intervaly v souladu s vyhláškou o očkování nebo SPC vakcín“ (9, 10).

Literatura:

1. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23.
2. Ozma MA, Maroufi P, Khodadadi E, et al. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez Med.* 2020;28(2):153–165.
3. Bostikova V. Bats-A Pandoras Box for Viruses in the 21st Century. *MMSL.* 2020;89(2):58–65.
4. Yonker LM, Shen K, Kinane TB. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol.* 2020.
5. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12(4):e7560.



Obr. 1 Grafické schéma shrnující počty vyvíjených vakcín proti onemocnění covid-19, situace z první poloviny roku 2020. Zdroj: <https://sciencebusiness.net/covid-19/news-byte/scientists-are-working-115-possible-covid-19-vaccines-around-world>

6. Rachlin E, Watson M. mRNA Vaccines: Disruptive Innovation in Vaccination [online]. Moderna Therapeutics. 2017. Dostupné z: https://www.modernatx.com/sites/default/files/RNA_Vaccines_White_Paper_Moderna_050317_v8_4.pdf.
7. Powaleny A. New report shows nearly 260 vaccines in development, including dozens for COVID-19 [online]. The Catalyst. Dostupné z: <https://onphr.ma/2Q1SJA>.
8. McCaffrey S. Emory enrolling older adults in COVID-19 vaccine clinical trial [online]. Emory. Dostupné z: https://news.emory.edu/stories/2020/04/coronavirus_vaccine_clinical_trial_enrolling_older_adults/index.html.
9. www.vakcinace.eu.
10. Česká vakcinologická společnost. Připravme se na zvýšený zájem o očkování proti chřipce [online]. Dostupné z: <https://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska-pro-prakticke-lekare>.
11. www.cdc.gov.
12. Shi Z. Emerging infectious diseases associated with bat viruses. *Sci China Life Sci.* 2013;56(8):678–82.
13. Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology.* 2001;279(2):371–4.
14. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–7.
15. Tang XC, Zhang JX, Zhang SY, Wang P, Fan XH, Li LF, et al. Prevalence and genetic diversity of coronaviruses in bats from China. *J Virol.* 2006;80(15):7481–90.
16. Woo PC, Lau SK, Li KS, Poon RW, Wong BH, Tsoi HW, et al. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology.* 2006;351(1):180–7.
17. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503(7477):535–8.
18. Global trends in emerging infectious diseases. Jones KE, Patel N, Levy M. *Nature.* 2008; 451:990–94.
19. Yang L, Tian D, Liu W, et al. Strategies for vaccine development of COVID-19. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 36(4):593–604, 2020.
20. Sharpe HR, Gilbride C, Allen E, et al. The early landscape of COVID-19 vaccine development in the UK and rest of the world. *Immunology.* 2020;160(3):223–232.
21. Deb B, Shah H, Goel S, et al. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19. *J Biosci.* 2020;45:a82
22. Harrison EA, Wu JW, Harrison EA, et al. Vaccine confidence in the time of COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(4):325–330.
23. Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1790.

Korespondující autorka:
prof. RNDr. Vanda Boštková, Ph.D.
 Katedra epidemiologie
 Fakulta vojenského zdravotnictví
 Univerzita obrany v Brně
 Třebešská 1575
 500 01 Hradec Králové
 Tel.: 973 253 128
 E-mail: vanda.bostikova@unob.cz



GARDASIL® 9

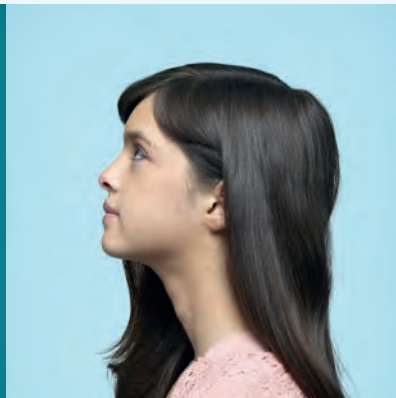
Vakcína proti lidskému papilomaviru
[typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58]
(rekombinantní, adsorbovaná)



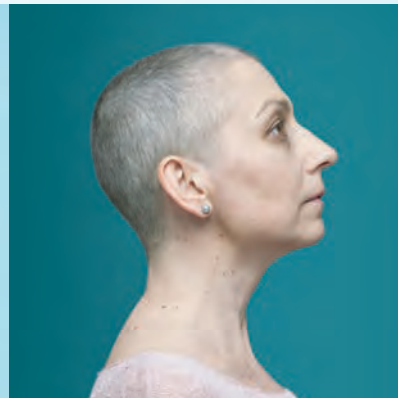
**VE SVÉ PRAXI
SE S NÁSLEDKY HPV
NESETKÁTE**



ONI MOŽNÁ ANO



**POMOZTE JE CHRÁNIT PŘED RAKOVINOU
A ONEMOCNĚNÍMI ZPŮSOBENÝMI HPV**



Zkrácená informace o přípravku

Gardasil® 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, 9valentní očkovací látka proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)

Složení: 1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně: Papillomaviri humani typus 6 proteinum L1 30 µg, Papillomaviri humani typus 11 proteinum L1 40 µg, Papillomaviri humani typus 16 proteinum L1 60 µg, Papillomaviri humani typus 18 proteinum L1 40 µg, Papillomaviri humani typus 31 proteinum L1 20 µg, Papillomaviri humani typus 33 proteinum L1 20 µg, Papillomaviri humani typus 45 proteinum L1 20 µg, Papillomaviri humani typus 52 proteinum L1 20 µg, Papillomaviri humani typus 58 proteinum L1 20 µg. Amorfni aluminium-hydroxyfosfát-sulfát jako adjuvans (0,5 mg Al). **Indikace:** aktivní imunizaci jedinců ve věku od 9 let proti následujícím HPV onemocněním: premalignní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými v očkovací látce; genitální bradavice (*Condyloma acuminata*) způsobené specifickými HPV typy. **Dávkování a způsob podání:** *Jedinci ve věku 9 až 14 let včetně v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 lze podat podle dvoudávkového schématu (0, 6–12 měsíců). Druhá dávka se má podat 5 až 13 měsíců po první dávce*. Pokud je druhá dávka podána dříve než 5 měsíců po první dávce, vždy se má podat třetí dávka. Přípravek Gardasil 9 lze podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. *Jedinci ve věku 15 let a starší v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 se má podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou jako 1. dávku přípravek Gardasil 9, dokončili 3dávkové očkovací schéma přípravkem Gardasil 9. Potřeba posilovací dávky nebyla stanovena. Studie se smíšeným (zaměnitelným) režimem očkovacích látek nebyly s přípravkem Gardasil 9 provedeny. Jedinci dříve očkovaní v 3dávkovém schématu kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18, mohou dostat 3 dávky přípravku Gardasil 9. *Pediatrická populace (děti ve věku < 9 let):* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u dětí ve věku méně než 9 let nebyla stanovena. *Populace žen ve věku ≥ 27 let:* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 27 let a více nebyla studována. Očkovací látku je nutno aplikovat intramuskulární injekcí (preferuje se oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna). Přípravek Gardasil 9 nesmí být aplikován intravaskulárně, subkutánně nebo intradermálně. Očkovací látka nesmí být smíchána s žádnou jinou očkovací látkou ani roztokem v jedné injekční stříkačce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jedinci s hypersenzitivní reakcí po předchozí aplikaci přípravku Gardasil 9 nebo Gardasil/Silgard nesmí dostat přípravek Gardasil 9. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání očkovací látky. Zejména u dospívajících může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít po jakémkoliv očkování, nebo dokonce i před ním, k synkopě (mdlobám), někdy doprovázené pádem. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestezie a tonicko-klonické pohyby končetin. Proto mají být očkovaní jedinci sledováni přibližně 15 minut po podání očkovací látky. U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním je třeba očkování odložit. Méně závažné infekce jako mírný zánět horních cest dýchacích nebo horečka nízkého stupně nejsou kontraindikací k imunizaci. Stejně jako u jakékoliv očkovací látky nemusí očkování přípravkem Gardasil 9 zajistit ochranu všem očkovaným. Očkovací látka chrání pouze proti onemocněním, která jsou způsobena typy HPV, na které je očkovací látka zaměřena. Proto je nezbytné i nadále používat vhodná opatření proti sexuálně přenosným onemocněním. Očkovací látka je pouze k profylaktickému použití a nemá žádný účinek na aktivní infekci HPV nebo klinicky prokázané onemocnění. Není také určena k prevenci progresu jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV. Přípravek Gardasil 9 nezabrání lézím způsobeným typem HPV obsaženým v očkovací látce u jedinců již infikovaných tímto HPV typem v době očkování. Protože žádná očkovací látka nemá 100% účinnost a přípravek Gardasil 9 neposkytne ochranu proti všem typům HPV nebo proti infekci HPV přítomné v době očkování, zůstává cervikální screening kriticky důležitý a musí probíhat v souladu s lokálními doporučeními. Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně použití přípravku Gardasil 9 u jedinců s poruchou imunitní odpovědi. Jedinci s poruchou imunitní odpovědi v důsledku užívání účinné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV) nebo dalších příčin nemusí na očkovací látku reagovat. U jedinců s trombocytopenií nebo jakoukoliv jinou poruchou srážlivosti musí být tato očkovací látka aplikována s opatrností kvůli možnému krvácení po intramuskulární aplikaci. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se bezpečnosti, imunogenity nebo účinnosti, které by podpořily zaměnitelnost přípravku Gardasil 9 s bivalentní nebo kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV. **Interakce:** Bezpečnost a imunogenita u jedinců, kteří dostali imunoglobuliny nebo krevní deriváty v průběhu 3 měsíců před očkováním nebyla v klinických studiích hodnocena. *Použití s dalšími očkovacími látkami:* Gardasil 9 může být podán současně s kombinovanou posilovací (booster) očkovací látkou obsahující difterii (d) a tetanus (T) buď s pertusis [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (očkovací látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV). *Použití s hormonální antikoncepcí:* V klinických studiích 60,2% žen ve věku 16 až 26 let, kterým byl aplikován přípravek Gardasil 9, užívalo v průběhu očkovací fáze klinické studie hormonální antikoncepci. Nezdálo se, že by užívání hormonální antikoncepce ovlivňovalo typově specifickou imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí ohledně účinku přípravku Gardasil 9 na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu přípravku Gardasil 9. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu. Nicméně tyto údaje nejsou považovány za dostačující pro to, aby mohlo být použití přípravku Gardasil 9 doporučeno v průběhu těhotenství. Očkování musí být odloženo až po ukončení těhotenství. Přípravek Gardasil 9 lze během kojení aplikovat. **Nežádoucí účinky:** Celkem 15 776 jedincům (10 495 jedinců ve věku 16 až 26 let a 5 281 dospívajících ve věku 9 až 15 let při zařazení do studie) byl podán přípravek Gardasil 9. Několik jedinců (0,1%) skončilo kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými po aplikaci přípravku Gardasil 9 byly reakce v místě aplikace injekce (84,8% očkovaných jedinců v průběhu 5 dnů po některé z očkovacích návštěv) a bolest hlavy (13,2% očkovaných jedinců v průběhu 15 dnů následujících po některé z očkovacích návštěv). **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek Gardasil 9 musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné. Stabilitní údaje naznačují, že složky očkovací látky jsou stabilní po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 25 °C nebo od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Gardasil 9 použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního vykyvu. **Léková forma:** Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Čirá tekutina s bílou sraženinou. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1007/002 **Datum revize textu:** 17.4.2020

*Všimněte si, prosím, změny v souhrnu informací o přípravku

Pro kohortu dívek a chlapců od dovršeného 13. do dovršeného 14. roku částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro ostatní pacientky a pacienty není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2020. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

CZ-GSL-00007 (3.0)



BEXSERO

vakcína proti meningokokům skupiny B
(rDNA, komponentní, adsorbovaná)

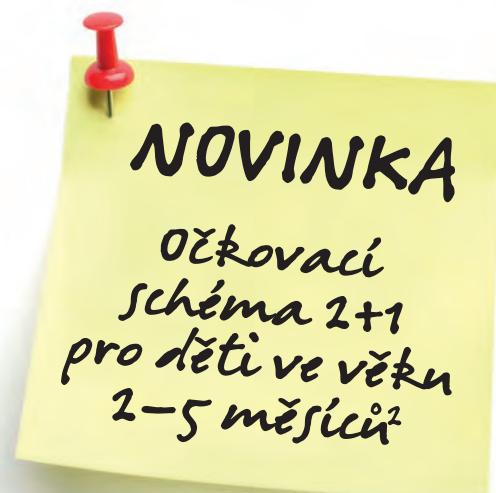
ROSTOU RYCHLE.

VY JE MŮŽETE OCHRÁNIT RYCHLEJI!

Plně hrazené očkování proti meningokokům skupiny B při zahájení do konce 6. měsíce věku¹

Vakcína BEXSERO je indikována k imunizaci proti MenB* již od 2 měsíců věku.²

V běžné praxi nemusí vakcína garantovat výsledky dosažené v klinických studiích. Neočekává se, že přípravek Bexsero zajistí ochranu proti všem kolujícím meningokokovým kmenům skupiny B.



Reference: 1. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, v platném znění. 2. SPC Bexsero, duben 2020, *Meningokokové onemocnění séroskupiny B.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BEXSERO – Název přípravku: Bexsero injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, Vakcína proti meningokokům skupiny B (rDNA, komponentní, adsorbovaná) **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje rekombinantní fúzní protein NHBA *N. meningitidis* B 50µg; rekombinantní protein NadA *N. meningitidis* B 50µg; rekombinantní fúzní protein fHbp *N. meningitidis* B 50µg; vnější membránové vesikuly (OMV) *N. meningitidis* B kmene NZ98/254 měřené jako množství celkové bílkoviny obsahující PorA P1.4 25µg. **Indikace:** Vakcína Bexsero je indikována k aktivní imunizaci jedinců od 2 měsíců věku a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny *N. meningitidis* skupiny B. **Dávkování a způsob podání:** Věk v době první dávky: Kojenčí (2–5 měsíců) tři dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 1 měsíc mezi dávkami nebo dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster mezi 12 a 15 měsíci věku s prodlevou alespoň 6 měsíců od primární série. * Kojenčí (6–11 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster v druhém roce života s prodlevou nejméně 2 měsíce od primární série. Děti (12 až 23 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster s prodlevou 12 až 23 měsíců od primární série. Děti (2 roky až 10 let) a dospívající (od 11 let) a dospělí dvě dávky po 0,5 ml s prodlevou minimálně 1 měsíc mezi dávkami; u jedinců, kteří jsou vystaveni setrvalému riziku expozice meningokokovému onemocnění má být zvaženo podání boosteru dle oficiálních doporučení. * Vakcína se podává hlubokou intramuskulární injekcí, ideálně v anterolaterálním směru do stehna u kojenců nebo do oblasti m. deltoideus horní části ramene u starších subjektů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podání vakcíny je vhodné odložit u subjektů s akutním závažným febrilním onemocněním. Je nutné mít vždy k dispozici odpovídající lékařskou péči pro případ anafylaktické reakce. Vakcínu se nemá podávat jedincům s trombocytopenií nebo s poruchami srážlivosti krve, pokud potenciální přínos jednoznačně nepřevyšuje riziko podání. Podobně jako jiné vakcíny nemusí přípravek Bexsero chránit všechny osoby, které byly vakcinovány. Neočekává se, že Bexsero zajistí ochranu proti všem kolujícím meningokokovým kmenům skupiny B. Jedinci s narušenou schopností imunitní odpovědi, ať už z důvodu imunosupresivní léčby, genetické poruchy nebo jiných příčin, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. Údaje o imunogenicitě jsou k dispozici u jedinců s deficitem komplementu, asplenii nebo s poruchou funkce sleziny. U jedinců s dědičnými deficiencemi komplementu (např. deficiencie C3 nebo C5) a u jedinců podstupujících léčbu inhibující aktivaci terminálního komplementu (např. ekulizumabem) přetrvává zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného *N. meningitidis* skupiny B i v případě, že u nich dojde po očkování vakcínou Bexsero k tvorbě protilátek. * Nejsou k dispozici žádné údaje o použití vakcíny u subjektů starších 50 let. Lékaři by měli před podáním této vakcíny pacientům s hypersenzitivitou na latex v anamnéze zvažít poměr prospěchu a rizika. **Interakce:** Bexsero lze podávat současně s následujícími vakcinačními antigeny ve formě monovalentních i kombinovaných vakcín: difterie, tetanus, acelulární pertuze, *H. influenzae* typu b, inaktivovaná poliomyelitida, hepatitida B, heptavalentní pneumokoková konjugovaná vakcína, spalničky, příušnice, zarděnky, varicela a konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W, Y. * Profylaktické použití paracetamolu snižuje výskyt a závažnost horečky, neovlivňuje však imunogenitu přípravku Bexsero ani běžných vakcín. Při současném podání s jinými vakcínami musí být Bexsero podáno do jiného místa injekce. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici v těhotenství i bezpečnosti v době kojení. Pokud jasně hrozí expozice meningokokové infekci, je nutné zvažít poměr prospěchu a rizika. **Nežádoucí účinky:** U dětí mladších 2 let byly nejčastější místní a systémové nežádoucí účinky citlivost a erytém v místě injekce, horečka a podrážděnost. U dospívajících a dospělých byly nejčastěji pozorované místní a systémové nežádoucí účinky bolest v místě injekce, malátnost a bolest hlavy. Velmi časté: poruchy příjmu potravy, ospalost, neobvyklý pláč, průjem, zvracení, vyrážka, horečka ($\geq 38^\circ\text{C}$), podrážděnost, bolest hlavy, nevolnost, malátnost, myalgie, artralgie; čilivost, erytém, otok, indurace a bolest v místě injekce. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce od 2°C do 8°C . Chraňte před mrazem a světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GSK Vaccines S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena I, Itálie. **Datum revize textu:** 28. 4. 2020. **Registrační čísla:** EU/1/12/812/001-004. Přípravek Bexsero je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pokud je očkování zahájeno do dovršení šestého měsíce věku dítěte. Hrazen je též pro zákonem definované rizikové skupiny. Přípravek aplikuje lékař intramuskulární injekcí. Před předepsáním léku se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 1. 5. 2020 * Prosím, všimněte si změny SPC.